

**Recherches biologiques
et
pharmacologiques
sur le
RHAMNUS ALATERNUS L.**

THESE

POUR OBTENIR LE TITRE DE DOCTEUR DE L'UNIVERSITÉ
(Mention : Pharmacie)

Présentée et publiquement soutenue
devant la Faculté de Pharmacie de Montpellier

le 28^e Juin 1943

par

MARCEL HOARAU

Assistant de Pharmacodynamie
à la Faculté de Pharmacie de Montpellier

JURY { M. M. A. ASTRUC, doyen, *Président*
A. JUILLET, professeur
J. GIROUX, maître de conférences } *assesseurs*

1943
IMPRIMERIE ARISTIDE QUILLET — MONTPELLIER

Digitized by the Internet Archive
in 2026

**Recherches biologiques
et
pharmacologiques
sur le
RHAMNUS ALATERNUS L.**

**Recherches biologiques
et
pharmacologiques
sur le
RHAMNUS ALATERNUS L.**

THESE

POUR OBTENIR LE TITRE DE DOCTEUR DE L'UNIVERSITÉ
(Mention : Pharmacie)

Présentée et publiquement soutenue
devant la Faculté de Pharmacie de Montpellier

le Juin 1943

par

MARCEL HOARAU

Assistant de Pharmacodynamie
à la Faculté de Pharmacie de Montpellier

JURY { M.M. A. ASTRUC, doyen. *Président*
A. JUILLET, professeur }
J. G. ROUX, maître de conférences } *assesseurs*

1943

IMPRIMERIE ARISTIDE QUILLET — MONTPELLIER

Faculté de Pharmacie de Montpellier

ADMINISTRATION

MM.

A. ASTRUC (O. ✱, I. P. Ⓚ)	Doyen.
A. FAUCON (O. ✱, I. P. Ⓚ, ✱, C. ✱)	Assesseur.
G. O. ✱	Secrétaire.
TOURRETTE (I. P. Ⓚ)	

PROFESSEURS

MM.

A. ASTRUC (O. ✱, I. P. Ⓚ)	Pharm. galénique et industrielle.
C. HOLLANDE (I. P. Ⓚ)	Zoologie et microbiologie.
A. JUILLET (I. P. Ⓚ)	Botanique et matière médicale.
A. FAUCON (O. ✱, I. P. Ⓚ, ✱, C. ✱)	Pharmacie chimique.
G. O. ✱	Physique.
E. CANALS (I. P. Ⓚ)	Analyse et Toxicologie.
P. JAULMES (A. Ⓚ)	Chimie minérale.
R. DOLIQUE (A. Ⓚ)	Chimie biologique.
R. GRANGER, chargé du cours	

DOYEN HONORAIRE

M. G. MASSOL (✱, I. P. Ⓚ, ✱)

PROFESSEURS HONORAIRES

MM.

F. JADIN (O. ✱, I. P. Ⓚ)	Doyen honoraire de la Faculté de Pharmacie de Strasbourg.
M. MOUSSERON, (A. Ⓚ)	professeur à la Faculté des Sciences.

MAITRE DE CONFÉRENCES

M. J. GIROUX	Pharmacodynamie.
--------------	------------------

CHARGÉS DE COURS COMPLÉMENTAIRES

MM.

A. JUILLET (I. P. Ⓚ)	Botanique.
A. FAUCON (O. ✱, I. P. Ⓚ, ✱, C. ✱)	Fonctions en chimie organique.
G. O. ✱	Hydrologie.
E. CANALS (I. P. Ⓚ)	Toxicologie.
P. JAULMES (A. Ⓚ)	Chimie organique.
R. DOLIQUE (A. Ⓚ)	Zoologie.
J. GIROUX	Cryptogamie.
J. SUSPLUGAS	Législation pharmaceutique.
L. ASTRUC	

CHEFS DE TRAVAUX PRATIQUES

MM.

L. FARRÉ (I. P. Ⓚ)	Chimie et Pharmacie.
SUSPLUGAS	Histoire naturelle.
CASTEL	Chimie.

NOTA. — La Faculté de Pharmacie n'accepte la responsabilité d'aucune des opinions émises par les candidats dans les Thèses ou Synthèses qui sont présentées.



A LA MÉMOIRE DE MON PÈRE

A MA GRAND-MÈRE

A MA MÈRE

Bien faible témoignage de ma
vive affection.

A MA FEMME

A MON PETIT BERNARD

A MES BEAUX-PARENTS

A MES FRÈRE ET SŒURS

A MES BEAU-FRÈRE ET BELLES-SŒURS

A MA FAMILLE

A MES AMIS

A L'ÎLE DE LA RÉUNION

ma petite patrie

AU MINISTÈRE DES COLONIES

Faible témoignage de ma profonde gratitude.

A MON MAÎTRE ET PRÉSIDENT DE THÈSE

MONSIEUR LE DOYEN A. ASTRUC

Doyen de la Faculté de Pharmacie
Professeur de Pharmacie galénique et industrielle
Correspondant national de l'Académie de Médecine
Officier de la Légion d'Honneur

A MONSIEUR LE PROFESSEUR A. JUILLET

Professeur de Botanique et de Matière médicale
à la Faculté de Pharmacie.

A MONSIEUR J. GIROUX

Maître de conférences de Pharmacodynamie à la
Faculté de Pharmacie.

A TOUS MES MAÎTRES DE LA FACULTÉ DE PHARMACIE

AVANT-PROPOS

Parvenu au terme de notre vie universitaire il nous est agréable de jeter un regard sur le chemin parcouru. Mais sa vue, bien loin de nous remplir d'un sot orgueil, nous incite à penser à l'immense dette de reconnaissance que, chemin faisant, nous avons contractée auprès de tous ceux qui nous l'ont aidé à gravir.

Monsieur le Doyen ASTRUC nous a montré la voie à suivre, écartant de nos pas les embûches de la route.

Jeune étudiant, il nous a admis, comme aide bénévole, dans son laboratoire de pharmacie galénique où ses conseils avisés et son extrême bonté devaient nous permettre bientôt de devenir son préparateur puis son assistant. Au cours de ce travail, enfin, il a su, malgré ses nombreuses occupations, trouver le temps nécessaire pour nous guider chaque fois que nous sommes venu le trouver.

Que ce maître éminent veuille bien agréer ici le témoignage de notre profond respect et de notre très vive gratitude.

Nous sommes heureux de pouvoir exprimer nos remerciements et notre reconnaissance à Monsieur le Professeur JUILLET pour l'intérêt qu'il a porté à nos recherches biologiques et pour le grand honneur qu'il nous fait en acceptant de juger notre travail. Nous garderons toujours le souvenir de ses lumineuses leçons, de ses judicieux conseils et de sa grande bienveillance à notre égard.

Monsieur GIROUX, Maître de Conférences, nous a accueilli dans son laboratoire avec une infinie bienveillance. L'estime qu'il nous témoigna fut le plus sûr stimulant de notre ardeur

au travail. Il nous permit de devenir son collaborateur lors de la création et de l'organisation du Laboratoire de Pharmacodynamie. C'est là, dans le plus parfait esprit d'équipe, que nous avons connu les plus belles heures de notre vie d'étudiant.

C'est avec une émotion réelle que nous tenons à l'assurer de notre affectueuse gratitude et de notre fidèle attachement. Qu'il veuille bien nous permettre de lui exprimer nos vœux sincères pour une carrière universitaire toujours plus brillante.

Que Monsieur le Doyen JADIN, providence des étudiants coloniaux, veuille bien agréer ici l'expression de notre entière reconnaissance pour toutes les marques d'intérêt qu'il nous a témoignées en maintes circonstances.

Nous n'aurions garde d'oublier l'accueil si chaleureux que Monsieur le Professeur DOLIQUE et Monsieur SUSPLUGAS nous ont toujours réservé dans leur laboratoire. Ils ne nous ont jamais ménagé ni leurs conseils ni leur temps; nous leur garderons un souvenir toujours fidèle.

Notre gratitude, enfin, va à tous nos maîtres de la Faculté de Pharmacie; par leur enseignement, leur exemple, ils nous ont appris à mieux connaître le vrai visage de la France et à mieux l'aimer, si possible.

A notre compatriote et ami, le Docteur LOUGNON, nous disons nos remerciements les plus affectueux pour l'aide amicale qu'il nous a apportée au cours de nos essais de purgation chez l'homme.

Qu'il nous soit permis, en terminant, d'exprimer à Mademoiselle DESBORDES et à toute « l'équipe » du Laboratoire de Pharmacie Galénique et de Pharmacodynamie nos remerciements pour l'aide qui nous fut toujours apportée avec tant de spontanéité. Nous avons contracté, là, des amitiés que ni le temps ni la distance ne sauraient atténuer.

INTRODUCTION

Il arrive fréquemment, lorsqu'on entreprend l'étude pharmacologique d'une plante, que l'on soit guidé par un usage empirique. Les recherches de laboratoire n'ont alors pour but que de justifier, en leur donnant une base scientifique, les coutumes transmises de génération en génération.

Telle ne fut pas, cependant, l'origine de notre travail. En nous proposant l'étude du *Rhamnus Alaternus* L. comme purgatif, Monsieur le Doyen ASTRUC et Monsieur GIROUX, son Maître de Conférences, se sont laissés guider par deux déductions d'ordre purement scientifique : tout d'abord l'Alaterne appartient à la famille des Rhamnacées dont plusieurs espèces, telle la Bourdaine, le Cascara et le Nerprun, sont employées couramment comme purgatifs ; d'autre part, d'après MAURIN (1924), le *Rhamnus Alaternus* contiendrait des principes anthraquinoniques dont l'action purgative est bien connue.

Par contre, aucune donnée empirique ne venait confirmer cette hypothèse car s'il est vrai que l'Alaterne est parfois employé en médecine populaire c'est comme médicament cardiovasculaire ou encore comme astringent.

Avant d'entreprendre l'étude pharmacologique de l'Alaterne qui constitue la partie essentielle de ce travail, il nous a paru indispensable de donner quelques renseignements sommaires sur la biologie de ce végétal et en particulier sur les variations des principes actifs suivant l'organe, la saison, le terrain, ne fut-ce que pour préciser les conditions de récolte.

Cela était d'autant plus nécessaire que nous nous trouvions en présence d'une synonymie touffue avec de nombreuses

variétés allant même, chez certains auteurs, jusqu'à faire figure d'espèces différentes. C'est dire le polymorphisme que présente cette plante. Et ce polymorphisme posait entre autres problèmes celui de l'adaptation du végétal au climat et au sol languedociens.

La première partie de notre travail a donc trait aux recherches biologiques et comprend trois chapitres : le premier apporte des renseignements sommaires sur la synonymie, la localisation géographique, la morphologie et les usages du *Rhamnus Alaternus*. Le deuxième est consacré à l'étude des variations saisonnières de la pression osmotique et de la substance sèche. Des recherches antérieures de BRAUN-BLANQUET et de ses élèves, de J. GIROUX sur certains végétaux de la région méditerranéenne ont en effet montré l'importance des courbes saisonnières de pression osmotique pour juger de l'adaptation d'un végétal. Dans un troisième chapitre, enfin, nous étudions les variations des composés anthraquinoniques suivant l'organe, la saison, le terrain.

Les circonstances ne nous ont pas permis, cependant, de donner un développement suffisant à cette première partie de nos recherches; elles gagneraient à être poursuivies et complétées.

La deuxième partie qui, nous le répétons, est l'objet essentiel de notre étude, posait des problèmes variés. Il nous fallait, d'abord, faire le choix d'un organe, d'une forme galénique, et d'un solvant. De multiples considérations, exposées en détail dans notre mémoire, nous ont fait choisir comme *organes* les feuilles et les écorces de tiges, comme *forme pharmaceutique* la forme extrait fluide, comme *solvant* l'alcool à 50° et l'alcool à 70°. D'autre part, nous avons jugé utile d'opérer à la fois sur des organes séchés à l'ombre et sur des organes stabilisés, la stabilisation supprimant les phénomènes fermentaires dont on connaît l'influence sur le dédoublement des principes à anthraquinones. Or l'Alaterne

contient des *complexes anthraquinoniques*, ou, comme l'on dit encore, des oxyméthylanthraquinones *combinés* qui donnent naissance par dédoublement à des oxyméthylanthraquinones libres, et ce sont précisément les complexes anthraquinoniques qui sont responsables de l'action purgative.

Ces extraits obtenus, l'étude galénique en sera entreprise et les constantes physico-chimiques déterminées ainsi que la teneur en principes anthraquinoniques. Nous déterminerons de même la teneur de nos extraits en sels de potassium et de calcium, ces substances pouvant avoir une action pharmacodynamique sur la circulation que nous serons amené à étudier plus loin. C'est là l'objet d'un chapitre de nos recherches pharmacologiques.

Nous avons déjà indiqué que l'Alaterne avait surtout été utilisé, en médecine populaire, pour son action sur la circulation; il a même été spécialisé dans ce but thérapeutique. Nous ne pouvions négliger ce problème dans notre étude pharmacodynamique; aussi rechercherons-nous quel est, chez le chien, l'action des extraits fluides d'Alaterne sur le cœur, le rein et la pression carotidienne. Un essai d'interprétation du mécanisme de l'action observée sera également tenté.

Il nous restera, enfin, à étudier la valeur purgative de notre drogue et par conséquent à préciser son action sur le tube digestif. Les recherches entreprises dans ce but seront de trois ordres : action sur l'intestin isolé et action sur l'intestin « in situ », action purgative chez le rat blanc, action purgative chez l'homme.

Ainsi donc le *Rhamnus Alaternus* sera étudié à l'état vivant, dans son milieu naturel, puis transformé en médicament dont les principaux caractères et la richesse en principes actifs seront indiqués. L'étude pharmacodynamique doit nous orienter vers ses applications thérapeutiques; celles-ci seront précisées au cours de plusieurs observations cliniques.

PREMIERE PARTIE

RECHERCHES BIOLOGIQUES

CHAPITRE PREMIER

NOTIONS GÉNÉRALES SUR LE "RHAMNUS ALATERNUS" L.

1^o Synonymie.

Le terme générique d'Alaterne a longtemps désigné un certain nombre de plantes qui, aujourd'hui, sont réunies sous la dénomination de *Rhamnus* L.

Rh. Alaternus avait été désigné d'après l'Index Kewensis sous les désignations spécifiques suivantes :

Rh. angustifolia, Mill., *Rh. balearica*, Hort., *Rh. Clusii*, Willd., *Rh. collina*, Salisb., *Rh. glabra*, Mill., *Rh. hederacea*, Delort., *Rh. hispanicus*, Hort., *Rh. latifolia*, Mill., *Rh. Phyllica*, Mill., *Rh. rotundifolia*, Hort., *Rh. variegata*, Hort.

C'est une espèce très polymorphe et on lui attribue plusieurs variétés. Il en existerait sept d'après ROUY (1) :

- a) La variété *genuina* Magn.,
- b) la variété *integrifolia* Orph. = *porquerollensis* de Schuttl.,
- c) la variété *longifolia* Nob. = *R. Clusii* Willd.,
- d) la variété *obovata* Nob. = *Rh. Alaternus* var. *genuina* Magn., sous-variété *obovata* Timb. et Fages,
- e) la variété *tournefortii* Rouy,

f) la variété *picenensis* Magn. = à *Rh. picenensis*. Duv.-Jouve = *Rh. Alaternus* variété *clusii* Lor. et Barr.

g) la variété *prostrata* Boiss. = *Rh. Alaternus* variété *hederacea* Lorr. et Barr. = *Rh. myrtifolia* Willk.

Dans la région méditerranéenne LORET et BARRANDON (2) indiquent la présence du *Rh. Alaternus* type et de ses deux variétés *Rh. Clusii* Willd., moins répandu et de *Rh. hederacea* Delort. inéd.

2° Localisation géographique.

Le *Rhamnus Alaternus* L. est une espèce sub-méditerranéenne fréquente en Algérie, en Afrique septentrionale, en Asie occidentale, en Europe méridionale; il est abondant sur les coteaux secs du midi de la France et de la Corse. Il remonte jusqu'à Grenoble et à Vienne; à l'ouest, il a été signalé près de Poitiers et d'Angers.

Dans les environs de Montpellier, l'Alaterne pousse en particulier près de la source du Lez, au Crès, à St-Aunès, dans la propriété Bazille, au bois de La Valette (en bordure du bois et dans les clairières), au bois de Grammont, à Rieu-Coulon, à St-Jean-de-Védas, à Villeneuve, au Larzac, etc.

D'après BRAUN-BLANQUET (1936) (3) et BHARUCHA (1933) (4) on le trouve, d'ordinaire, dans notre région, sur terrain calcaire et siliceux, dans les associations suivantes : *Brachypodium ramosi* Br. Bl. (présence 12 fois sur 32), *Quercetum ilicis* Br. Bl. (24 fois sur 34) et *Quercetum cocciferae* (Br. Bl.).

3° Description morphologique.

Nous savons déjà que *Rhamnus Alaternus* est une espèce polymorphe; d'ordinaire ce végétal se présente comme un arbrisseau à feuilles persistantes, dioïque, à tige dressée, rameuse, à rameaux alternes, non épineux. Il est le plus sou-



Rhamnus Alaternus L.

vent de taille réduite, mais il peut atteindre parfois 6 à 8 mètres de hauteur avec une circonférence de plus de 1 mètre sur les plus beaux types. Sa croissance est lente, sa longévité considérable.

L'*écorce* de l'*Alaternus* est verte sur les ramules, puis grise et lisse. Plus tard, elle porte de « fines stries longitudinales et ressemble beaucoup, lorsqu'elle est âgée, à celle du chêne yeuse, avec lequel cet arbrisseau a aussi beaucoup d'analogies par le feuillage. Cette écorce est alors d'un brun noir, rugueuse et densément gerçurée en long et en travers ». (MATHIEU 1897) (5).

Le *bois* du *Rhamnus Alaternus* est très lourd. Après une dessiccation complète à l'air libre, sa densité oscille entre 0,807 et 1,152 suivant la qualité.

Il présente des couches différentes, séparées entre elles par d'étroites zones poreuses d'où partent des « branches rayonnantes anguleuses et rameuses dessinant un réseau dont les mailles sont étirées dans le sens des rayons ». Ce bois blanc jaunâtre à l'état d'aubier, variant du brun clair au brun marron foncé plus ou moins veiné à l'état parfait, est très homogène et son grain est extrêmement fin.

La fibre en est courte et cassante.

Ce bois est utilisé par les tabletiers et les ébénistes; il exhale, quand on le travaille, une odeur désagréable.

Il sert surtout au chauffage des fours comme celui du *Rhamnus cathartica*.

Les *feuilles* sont courtement pétiolées, ovales, elliptiques ou obovales; leur sommet est apiculé, leurs bords cartilagineux, lâchement dentés ou denticulés. Elles sont fermes et coriaces, vertes et luisantes en dessus, plus claires et presque mates en dessous. De chaque côté de la nervure médiane se trouvent 4 à 6 nervures peu saillantes. Ces feuilles persistent 18 mois à 2 ans.

Il est à retenir que les dimensions des feuilles sont très variables, ce qui justifie, en partie, la distinction de différents

types indiquée précédemment; il faut ajouter aussi que ces types ont des tiges et des rameaux couchés sur les rochers.

Les *bourgeons* sont velus.

Les *fleurs* sont tétra ou pentamères. Elles prennent naissance en petites grappes, bien définies, sur les tiges, à l'aiselle d'une bractée, et sont multiflores. Les sépales sont lancéolés, réfléchis dans leurs fleurs mâles, dressés dans les fleurs femelles. Il n'y a pas de pétales.

Les *fruits* sont rouges, puis noirs. Leur surface est marquée de 2 ou 3 sillons.

4° Usages.

Déjà en 1732 le *Rhamnus Alaternus* était utilisé en médecine populaire. LEMERY (6) dans son « Traité universel des drogues simples » dit que cette plante « contient beaucoup d'huile et de phlegme, peu de fiel... Ses feuilles sont détersives, astringentes, rafraîchissantes, propres pour l'inflammation de la bouche et de la gorge en gargarismes ».

Ces propriétés astringentes ont d'ailleurs été citées par GRES (1901) (7) : « Plusieurs plantes de la famille des Rhamnacées paraissent douées de propriétés astringentes particulièrement marquées dans les feuilles et les couches externes de l'écorce. Cette action est utilisée dans les feuilles du *Rhamnus Alaternus*, qui servent à préparer des gargarismes ».

Dans le pays basque où il est connu sous le nom de *Karaskilla* les habitants l'utilisent depuis longtemps dans le traitement des troubles de la circulation. D'ailleurs dans le commerce, on le trouve sous forme spécialisée pour lutter contre l'hypertension artérielle simple ou compliquée d'insuffisance ventriculaire gauche, d'insuffisance rénale et secondairement dans les cas d'artériosclérose, de cardiopathie artérielle, contre les états congestifs, les bourdonnements d'oreille, les vertiges, les troubles de la circulation.

Enfin CORTESI (1931) (8) cite l'Alaterne comme plante tinctoriale en même temps que le *Daphne Gnidium*, le *Rubia peregrina* et le *Pistacia lentiscus*.

CHAPITRE DEUXIÈME

VARIATIONS, AU COURS DE L'ANNÉE, DE LA PRESSION OSMOTIQUE ET DE LA SUBSTANCE SÈCHE

L'ère de distribution très vaste du *Rhamnus Alaternus*, le polymorphisme de cette espèce, sa sensibilité aux influences du milieu, devaient nous engager à rechercher si l'Alaterne était bien adapté dans notre région languedocienne et dans quel milieu il conviendrait, le cas échéant, de le récolter.

Le climat méditerranéen est essentiellement caractérisé par un printemps relativement pluvieux, par un été très chaud et sec; cette période de sécheresse se prolonge jusqu'au mois de septembre, où elle est interrompue par de fortes précipitations atmosphériques. L'hiver est relativement doux et sec, si bien que dans notre région, la période critique pour la végétation est l'été et non pas l'hiver comme dans les contrées plus septentrionales. Ces conditions climatiques peuvent exercer sur *Rhamnus Alaternus* un rôle important qu'il convenait de déterminer.

Or il ressort des recherches de WALTER, de BRAUN-BLANQUET et de ses élèves, de GIROUX, que les courbes saisonnières de pression osmotique du suc des tissus de feuilles, conservent, pour une espèce déterminée, la même allure chaque année et sont capables de nous renseigner sur les réactions de la plante et de traduire son adaptation au milieu.

Simultanément nous avons déterminé l'hydratation des feuilles. BRAUN-BLANQUET et WALTER (1931) (9) ont souligné, en effet, les relations étroites existant entre l'abaissement

cryoscopique des sucres de tissus et la quantité d'eau disponible dans le végétal. Sans doute, ainsi que l'a parfaitement démontré J. GIROUX (1936) (10) dans ses « Recherches biologiques sur les Éricacées languedociennes », ce facteur n'intervient pas seul; une étude biologique plus poussée eût exigé une observation prolongée des variations des substances minérales, des glucides et des matières protéiques. Mais là n'est pas le but de notre travail.

TECHNIQUES. — Tous les prélèvements, que ce soit pour la détermination de la pression osmotique ou pour celle de la substance sèche, ont été effectués à la même heure (10 heures du matin), par journées ensoleillées, sur un même pied de *Rhamnus Alaternus* choisi au soleil dans un *Quercetum cocciferæ* (association très fréquente dans la région languedocienne), et situé au « Bois de La Valette » dans la banlieue de Montpellier.

Les feuilles récoltées étaient choisies saines et entières et cueillies à peu près au même niveau sur le végétal.

a) *Pression osmotique*. — Nous avons adopté, pour l'étude de la pression osmotique du suc foliaire, la méthode de WALTER (1931) (11) de préférence à celle de LAPICQUE (1921). (12) dite du bouillon, utilisée par Mme MONNIER-DUMONT (1932), (13) Les motifs de ce choix sont exposés dans le travail de J. GIROUX (1936) (10), nous n'y reviendrons pas.

Les principes de la technique de la méthode de WALTER (11) sont les suivants : les feuilles, dès leur récolte, sont placées dans des tubes de verres bouchés, eux-mêmes introduits dans des tubes métalliques fermant hermétiquement. Le tout est porté, pendant 20 minutes, à la température du bain-marie bouillant. On obtient ainsi une sorte de « stabilisation ». Les ferments contenus dans les feuilles sont détruits et on évite ainsi d'importantes modifications du contenu cellulaire qui auraient des répercussions sur la valeur de la pression osmotique. Puis les feuilles sont abandonnées jusqu'à refroidissement complet.

Le suc de tissus est ensuite extrait à l'aide d'une presse et d'un matériel décrits dans le mémoire de J. GIROUX (10).

Enfin nous avons déterminé l'abaissement du point cryoscopique à l'aide d'un matériel peu différent du matériel habituel pour ce genre de déterminations : vase de DEWAR, mélange réfrigérant, agitateur, récipient isolant, récipient contenant le suc cellulaire. Le thermomètre est gradué au 1/50 de degré.

La pression osmotique correspondante (exprimée en atmosphères) est ensuite calculée au moyen d'une table dressée par GORTNER et HARRIS et figurant dans le mémoire de WALTER (1931) (11).

Il existe un autre moyen rapide, et relativement exact, pour connaître la pression osmotique; il consiste à multiplier le point cryoscopique trouvé par 12 : l'abaissement cryoscopique étant exprimé en degrés centigrades et la pres-

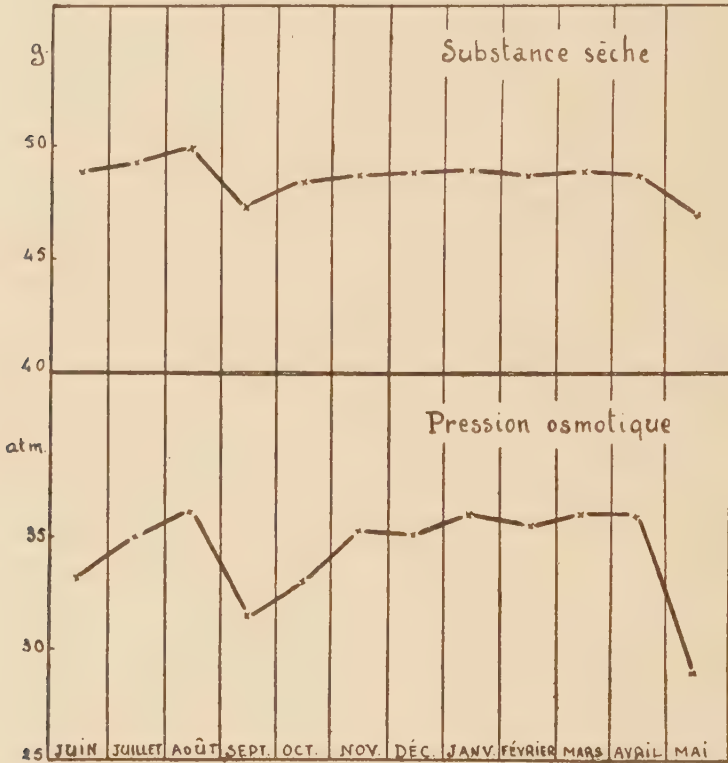
TABLEAU N° 1

Dates des prélèvements	27 Juin 1942	27 Juillet 1942	27 Août 1942	28 Sept. 1942	27 Oct. 1942	25 Nov. 1942
Pression osmotique en atmosphères.....	33,13	35,04	36,11	31,45	33,00	34,08
Substance sèche en g. %	48,20	49,15	50,05	47,25	48,40	48,80

Dates des prélèvements	20 Déc. 1942	27 Janv. 1943	5 Févr. 1943	20 Mars 1943	28 Avril 1943	20 Mai 1943
Pression osmotique en atmosphères.....	33,84	34,91	34,38	34,79	34,91	29,05
Substance sèche en g. %	48,82	48,95	48,75	48,90	48,80	47,08

sion osmotique en atmosphères. Nous ne l'avons pas employé en raison de son imprécision.

b) *Substance sèche*. — Le même jour, au même moment et sur le même pied que pour la pression osmotique, nous avons récolté des feuilles qui ont été placées dès leur récolte



Résultats exprimés en atmosphères pour la pression osmotique et en grammes de substance sèche pour cent

dans des tubes préalablement tarés et bouchés hermétiquement; toute perte de poids due à l'évaporation de l'eau des tissus était ainsi supprimée et une nouvelle pesée, de retour au laboratoire, nous donnait par simple différence le poids de feuilles fraîches.

Le poids de substance sèche était ensuite obtenu par dessiccation à l'étuve à 98° jusqu'à poids constant : 24 à 36 heures étaient, en général, nécessaires pour arriver à dessiccation complète.

Les résultats, rapportés à 100 g de plante fraîche, sont consignés dans le tableau n° 1 et représentés graphiquement en même temps que la pression osmotique.

RÉSULTATS. — La valeur élevée de la pression osmotique est tout d'abord à signaler. Elle apparaît en rapport d'ailleurs, avec la faible teneur en eau des feuilles : 52 à 53 %, chiffre exceptionellement bas; il est vrai que la période pendant laquelle nos expériences ont eu lieu (juin 1942-juin 1943) a été extrêmement sèche et n'a été interrompue que par de rares pluies en septembre, en mars et en mai.

Cette pression osmotique s'élève progressivement depuis juin jusqu'en août où elle atteint son maximum (36 atm.); la substance sèche subit d'ailleurs une augmentation parallèle; en septembre le prélèvement ayant été effectué à la suite de pluies violentes, la pression et la substance sèche présentent un fléchissement très net; puis pendant tout l'automne et pendant tout l'hiver, très sec dans notre région, la pression osmotique remonte par palier successifs et cela jusqu'à avril, tandis que la teneur en eau des feuilles se maintient approximativement constante. En mai nous observons une chute brutale de la pression osmotique due en partie aux pluies et à l'augmentation de la quantité d'eau dans les feuilles, mais ce facteur n'est certainement pas seul à jouer; le graphique montre d'ailleurs d'une façon très nette que la substance sèche n'a pas subi une diminution aussi importante que la pression osmotique. C'est la « poussée de la végétation » qui caractérise cette époque de l'année; phénomène déjà analysé par J. GIROUX (10) et consécutif à une augmentation des acides et des substances azotées dans les feuilles et à une diminution des substances minérales et des glucides.

Ainsi donc le *Rhamnus Alaternus*, comme toutes les plantes de la région méditerranéenne subit sa période critique pendant l'été chaud et sec et non pendant l'hiver. L'élévation de la pression osmotique pendant le mois d'août n'est, cependant, pas très grande; ensuite, en raison des conditions de sécheresse exceptionnelles auxquelles l'Alaterne a été soumis pendant la période de nos observations, sa pression osmotique s'est relevée puis n'a subi que de faibles variations. Il est à remarquer toutefois que, dès l'apparition des pluies, la pression osmotique s'infléchit brutalement; cette particularité, associée à la faible teneur en eau, souligne à notre avis la mauvaise adaptation de ce végétal aux conditions de vie imposées dans un *Quercetum cocciferae*: en plein soleil, sur un sol pauvre et peu profond, déterminant un enracinement superficiel.

Nous regrettons de n'avoir pu effectuer les mêmes mesures sur un pied d'Alaterne situé à l'ombre dans un *Quercetum ilicis* type (association à chêne vert); par suite du déboisement intensif de ces deux dernières années, les bois de chênes verts ont pratiquement disparu des environs immédiats de Montpellier. Or, selon toute vraisemblance, c'est dans ce sous-bois ombragé, à sol profond, que le *Rhamnus Alaternus* rencontre son optimum de végétation et qu'il conviendrait de le récolter.

L'Alaterne apparaît donc comme une espèce particulièrement sensible aux conditions microclimatiques et édaphiques, et c'est ce qui pourrait expliquer le polymorphisme de l'espèce.

Nous tenons à remercier tout particulièrement M. SUSPLUGAS, chargé de cours à la Faculté, pour les conseils éclairés qu'il n'a cessé de nous prodiguer avec sa bienveillance habituelle dans l'élaboration de cette partie de notre travail.

CHAPITRE TROISIÈME

VARIATIONS DE LA TENEUR EN OXYMÉTHYLANTHRAQUINONES

Après avoir recherché les conditions de vie les meilleures pour le *Rhamnus Alaternus*, poursuivant notre étude biologique, nous avons étudié les variations de la teneur en oxyméthylanthraquinones suivant l'organe, la saison et le terrain.

1° Variations de la teneur en oxyméthylanthraquinones suivant l'organe.

Sur un même pied d'Alaterne, au mois d'octobre, nous avons prélevé un échantillon moyen de feuilles, un second d'écorces de tiges, un troisième de racines.

Dans une série d'expériences préliminaires nous avons cherché à localiser les oxyméthylanthraquinones dans les différentes parties de l'Alaterne, en utilisant la réaction bien connue de BORNTAEGER (14).

Cette réaction est franchement positive au niveau des écorces de racines, elle est moins franche dans les feuilles et la coloration obtenue au niveau des écorces de tiges, si elle est toujours intense, est nettement teintée de jaune; peut-être est-elle gênée, à ce niveau, par la présence de tanins.

Nous avons, ensuite, dosé les oxyméthylanthraquinones libres, combinés et totaux dans chacun de ces échantillons. La méthode utilisée fut la méthode pondérale de DAELS (1913) (15) précisée par A. ASTRUC et J. GIROUX (1943) (16). Le principe, nous le rappelons, est le suivant :

On fait agir à l'ébullition, pendant 15 minutes, 200 cm³ de chloroforme sur 0,50 g de poudre desséchée.

Les oxyméthylanthraquinones libres passent en solution dans le chloroforme. Après filtration, la poudre est soumise à un second épuisement chloroformique à l'ébullition en présence d'acide sulfurique qui hydrolyse les oxyméthylanthraquinones combinés.

a) *Oxyméthylanthraquinones libres*. — La première solution chloroformique est traitée par une solution alcaline qui extrait les oxyméthylanthraquinones libres. On acidifie et par agitation en présence de chloroforme les principes anthraquinoniques passent dans ce solvant. La solution chloroformique est décantée, filtrée sur *Shoot*, concentrée par distillation et évaporée, jusqu'à poids constant, à l'étuve à 60° dans un cristalliseur taré.

b) *Oxyméthylanthraquinones combinés*. — 100 cm³ de la solution chloroformique du second épuisement après purification par le bisulfite de sodium, filtration sur *Shoot*, acidification à l'acide chlorhydrique à 1 % sont évaporés à l'étuve comme précédemment (1).

Les quantités d'oxyméthylanthraquinones rapportées à 100 g de poudre desséchée qui ont été trouvées au cours de ces expériences sont consignées dans le tableau n° 2.

TABLEAU N° 2

Oxyméthylanthraquinones g %	libres	combinés	totaux
Feuilles	0,30	6,50	6,80
Écorces de tiges	0,30	5,40	5,70
Écorces de racines	0,50	6,55	7,05

(1) Nous renvoyons pour plus de détails à la thèse de Mlle VIGO : Contribution à l'étude des méthodes de dosage des purgatifs anthraquinoniques. *Th. Doc. Univ. Pharm., Montpellier*, 1943.

Les écorces de racines apparaissent ainsi les plus riches en principes anthraquinoniques (7,05 g %), les feuilles (6,78 g %) et les écorces de tiges (5,72 g %) le sont moins.

Ces résultats concordent avec ceux trouvés par MAURIN (1924) (17) chez l'*Alaterne*, dans son étude sur la richesse et la variation saisonnière des dérivés anthracéniques chez certains *Rhamnus*.

Toutefois, il nous a semblé que l'écart entre la teneur en oxyméthylanthraquinones de ces différents organes n'était pas suffisant pour justifier l'emploi des écorces de racines à l'exclusion des feuilles et des écorces de tiges. D'abord il n'est pas toujours facile de séparer les écorces des racines, et surtout l'emploi de cet organe déterminerait la mort du végétal; une cueillette des feuilles, par contre, permettrait aux plants d'*Alaterne* d'être productifs pendant plusieurs années. Ce sont donc les feuilles qui, à notre avis, seraient les plus intéressantes du point de vue pratique.

2° Variations de la teneur en oxyméthylanthraquinones suivant les saisons.

Afin de préciser à quelle époque il conviendrait de récolter l'*Alaterne* en vue de son usage thérapeutique, nous avons dosé les oxyméthylanthraquinones dans les feuilles à différentes périodes de l'année : en janvier, en avril, en juillet et en octobre. Les prélèvements, bien entendu, ont été effectués dans la même station et sur le même pied.

Les résultats de ces expériences, qui sont consignés dans le tableau n° 3, nous montrent que la teneur en oxyméthylanthraquinones des feuilles passe par un minimum en avril et par un maximum en octobre. Le minimum d'avril correspond à la période de fructification; vraisemblablement à cette époque les principes anthraquinoniques, au lieu de s'accumuler dans les feuilles émigrent dans les fruits qui, à leur maturité, sont riches, eux-aussi, en principes anthraquinoniques.

Ainsi donc c'est au mois d'octobre qu'il convient de récolter les feuilles d'*Alaterne*: c'est, en effet, l'époque où elles sont le plus riches en oxyméthylanthraquinones.

TABLEAU N° 3

	Janvier			Avril		
	L	C	T	L	C	T
Teneur en oxyméthylan- thraquinones g %	0,30	6,50	6,80	0,30	5,60	5,90

	Juillet			Octobre		
	L	C	T	L	C	T
Teneur en oxyméthylan- thraquinones g %	0,32	5,88	6,20	0,40	7,10	7,50

3° Variations des oxyméthylantraquinones suivant le terrain.

Un dernier point restait à préciser : le terrain a-t-il une importance sur la richesse en oxyméthylantraquinones de l'Alaterne ?

Dans ce but, nous avons choisi une station de *Rhamnus Alaternus* sur terrain calcaire (bois de La Valette) et une autre sur terrain siliceux (bois de Grammont). Dans les deux cas nous avons effectué, le même jour et approximativement à la même heure, des prélèvements de feuilles sur deux pieds voisins, nous y avons dosé les oxyméthylantraquinones par la méthode pondérale de DAELS (15). Les résultats sont consignés dans le tableau n° 4.

Ces résultats ne diffèrent pas énormément les uns des autres. Cependant il est à remarquer que sur terrain siliceux le *Rhamnus Alaternus* est un peu plus riche en principes actifs que sur terrain calcaire.

TABLEAU N° 4

		Terrain siliceux		Terrain calcaire	
		Pied n° 1	Pied n° 2	Pied n° 1	Pied n° 2
Oxyméthylanthraqui-	L	0,40	1,05	0,76	0,60
nones en g % de subs-	C	5,30	4,80	4,65	4,90
tances sèches	T	5,70	5,85	5,41	5,50

Si l'on envisage la seule teneur en principes actifs, ce serait donc sur terrain siliceux qu'il conviendrait de récolter l'Alaterne.

En résumé, *Rhamnus Alaternus* appartient bien aux associations des types *Quercetum ilicis*, *Quercetum cocciferae* et *Brachypodietum ramosi*. Mais il est plus fréquent dans le *Quercetum ilicis*.

Une détermination des variations saisonnières de la pression osmotique et de la substance sèche révèle chez *Rhamnus Alaternus* une mauvaise adaptation aux conditions de vie caractéristiques de son association dans le *Quercetum cocciferae*. Simultanément apparaît, par le même processus, la sensibilité de cette espèce aux conditions microclimatiques et édaphiques, sensibilité qui, selon toute vraisemblance, se trouve en relation avec un polymorphisme accentué qui explique déjà la multiplicité des variétés admises en nomenclature.

La valeur thérapeutique de l'espèce, valeur déjà reconnue par l'empirisme de la thérapeutique ancienne, est confirmée par la présence de composés anthraquinoniques dans tous les organes végétatifs et reproducteurs, les écorces des racines se montrant plus riches que les feuilles et les écorces des tiges.

L'influence climatique exercée sur le polymorphisme réapparaît dans la haute teneur des feuilles en principes actifs en automne. Par contre l'influence de la nature du sol, siliceux ou calcaire, est à peu près nulle.

DEUXIEME PARTIE

RECHERCHES PHARMACOLOGIQUES

CHAPITRE PREMIER

OBTENTION DES FORMES GALÉNIQUES ÉTUDIÉES

I. Choix des organes.

Généralement, chez les Rhamnacées utilisées en pharmacie pour leurs propriétés purgatives, telles la Bourdaine, le Cascara, ce sont les écorces de tiges que l'on emploie. Ce choix est justifié car elles sont, en effet, plus riches en principes actifs que les feuilles. C'est ainsi que, d'après MAURIN (1924) (17), les feuilles de Bourdaine contiennent, au mois d'octobre, 0 g 70 % d'oxyméthylanthraquinones et les écorces de tiges 2 g 30 %.

Chez l'Alaterne les faits sont différents. Nous nous trouvons, en effet, en présence d'un arbrisseau à feuilles persistantes dans lesquelles les oxyméthylanthraquinones peuvent s'accumuler toute l'année aussi bien que dans les écorces de tiges et de racines. Aussi MAURIN (17) signale-t-il la présence, toujours au mois d'octobre, de 2 g 30 % de complexes anthraquinoniques dans les feuilles du *Rhamnus Alaternus* contre 2 g 05 % seulement dans les écorces de tiges.

Nous-même, par la méthode pondérale de DAELS (15), avons trouvé 6 g 78 % d'oxyméthylanthraquinones dans les feuilles, et 5 g 7 % seulement dans les écorces de tiges.

Ces données nous ont incité à ne pas rejeter ici les feuilles et à entreprendre leur étude simultanément à celle des écorces de tiges.

A la même époque, il est vrai, et sur le même pied, les écorces de racines contenaient 7 g 05 % d'oxyméthylantraquinones. Mais il nous a semblé que l'écart n'était pas suffisant pour justifier l'emploi des écorces de racines. D'abord il n'est pas toujours facile de séparer ces écorces, et surtout l'emploi de cet organe supposerait la mort du végétal, alors qu'une cueillette des feuilles permettrait aux plants d'Alaterne d'être productifs pendant plusieurs années.

Nous savons, d'autre part, que le séchage des organes à l'ombre et à plus forte raison au soleil favorise, par suite de phénomènes fermentaires, l'apparition des oxyméthylantraquinones libres aux dépens des oxyméthylantraquinones combinés. Or, l'on sait que ce sont ces derniers, qui sont surtout responsables de l'action purgative.

Il était donc logique d'opérer non seulement sur des organes desséchés à l'ombre, comme on le fait, par exemple, pour la Bourdaine et le Cascara, etc., mais également, puisque nous en avons la possibilité, sur des feuilles et des écorces de tiges stabilisées suivant la technique de PERROT et GORIS (18).

De façon à pouvoir effectuer des essais comparatifs, nous avons récolté, aidé de nos camarades de laboratoire, le même jour et au même endroit, un lot relativement important de feuilles et d'écorces de tiges d'Alaterne. Pour chacun de ces organes nous avons préparé un échantillon moyen dont la moitié a été séchée à l'ombre dans une pièce aérée. L'autre moitié a été immédiatement stabilisée dans un grand autoclave, d'après la technique suivante :

On chauffe d'abord l'autoclave par de la vapeur d'eau afin que les parois métalliques de l'appareil ne provoquent pas une condensation de l'alcool qui pourrait retomber sur les plantes et les épuiser partiellement; on remplace l'eau par l'alcool, puis on dispose les plantes en couches parallèles sur des diaphragmes en ayant soin de placer sur le diaphragme

supérieur un dôme en métal qui empêchera les gouttelettes d'alcool condensées de retomber sur les organes sous-jacents. On ferme l'autoclave, on chauffe et on chasse l'air contenu dans l'appareil. Lorsque les vapeurs d'alcool apparaissent on ferme l'autoclave. On maintient la température à une demi atmosphère pendant deux minutes pour les feuilles et trois minutes pour les écorces. On arrête le chauffage et lorsque l'appareil est refroidi (manomètre au zéro) on ouvre l'autoclave. Les plantes, très peu modifiées dans leur aspect, sont séchées rapidement dans une étuve avec aspiration et à basse température.

Nous avons vérifié que les plantes ainsi traitées ne donnaient pas, avec la teinture de gaïac récemment préparée, la coloration bleue due aux oxydases.

Nous tenons à faire remarquer qu'en raison de la nécessité de constituer un lot moyen important (3 kg.), le même pour toutes nos expériences, il nous a été impossible de procéder à la stabilisation immédiatement après la récolte. Celle-ci a été effectuée 3 heures environ après le moment du prélèvement. Nous verrons plus loin l'importance de ce détail opératoire pour l'interprétation de certains résultats.

II. Choix et préparation de la forme galénique.

Voici les raisons qui nous ont amené à choisir la forme extrait fluide pour l'étude des propriétés galéniques et pharmacodynamiques de l'Alaterne. Cette forme présente, en effet, l'avantage de réunir, sous un faible volume, une proportion importante de principes actifs de la drogue, d'où une plus grande facilité pour la détermination du pouvoir purgatif sur le rat et chez l'homme et pour l'étude de l'action sur l'appareil circulatoire chez le chien.

Tous ces extraits fluides ont été, bien entendu, préparés par lixiviation, en tenant compte à la fois des indications du Codex et des travaux de Mlle BÉRANGER (1939) (19). Au reste, voici la technique que nous avons suivie, avec les con-

sidérations qui nous ont guidé dans le choix du degré de finesse de la poudre et de la nature du solvant.

TECHNIQUE. — Les feuilles et les écorces de *Rhamnus Alaternus* ont d'abord été réduites en poudre demi-fine (tamis modèle 26). C'est le degré de ténuité qui nous a paru le plus favorable à une bonne extraction. En effet, nous n'avons observé, au cours de nos épuisements, ni colmatage de nos appareils (poudre trop fine), ni fausses voies empêchant l'imbibition régulière de toutes les particules de la drogue (poudre trop grossière).

La poudre a toujours été soumise à une dessiccation de 24 heures à l'étuve à 35° pour nous placer dans des conditions identiques et éviter une erreur due à une plus ou moins grande richesse en eau des poudres; cette eau fausserait les pesées et abaisserait le titre alcoolique des préparations.

Comme véhicule nous avons choisi l'alcool; on sait, en effet, que l'eau dissout mal les principes anthraquinoniques; des expériences préliminaires nous ont montré la nécessité d'utiliser un alcool de titre suffisamment élevé : au moins 50°. Avec un alcool de degré plus faible, on extrait, en effet, beaucoup de substances tanniques qui précipitent abondamment au cours de l'évaporation du percolé. Avec l'alcool à 50° le précipité est beaucoup moins abondant; toutefois, il reste encore un résidu lors de la filtration de cet extrait. Cet inconvénient n'existe plus avec l'alcool à 70°. Nous avons donc employé comme solvants de l'alcool à 50° et de l'alcool à 70°.

Quant à la lixiviation proprement dite elle a été conduite suivant la technique habituelle que nous rappelons très brièvement : les feuilles ou écorces de *Rhamnus Alaternus*, réduites en poudre demi-fine, sont humectées avec la moitié de leur poids d'alcool. Après deux heures de contact en vase clos, la poudre est mise dans le lixivateur, on ajoute l'alcool et on laisse macérer pendant 24 heures. Au bout de ce temps on ouvre le robinet, on règle l'écoulement et on recueille un poids de liquide égal aux $4/5$ du poids de drogue

mis en œuvre. On achève l'épuisement jusqu'à ce que quelques centimètres cubes de liquide évaporés dans un verre de montre ne laissent pas de résidu appréciable. Le dernier percolé est évaporé jusqu'à consistance d'extrait mou, le plus rapidement possible et sous pression réduite, à une température ne dépassant pas 50°. On mélange ensuite cet extrait aux premières portions de liquide mises en réserve. On abandonne au repos pendant deux jours et on filtre.

Nous avons préparé suivant ce procédé et avec l'alcool à 50° et à 70° comme solvants, d'une part des extraits fluides de *feuilles* (un lot de ces feuilles ayant été séché à l'ombre, le second ayant été stabilisé dès la récolte), d'autre part des extraits fluides *d'écorces* (là encore un lot d'écorces fut séché à l'ombre, l'autre stabilisé dès la récolte).

CHAPITRE DEUXIEME

RECHERCHES PHYSICO-CHIMIQUES

I. Caractères et essais des extraits fluides.

1° EXTRAIT FLUIDE DE FEUILLES

a) *Séchées à l'ombre.* — Les extraits fluides de feuilles séchées à l'ombre, ont une couleur brune, une saveur légèrement amère d'abord, puis sucrée; ces caractères sont exacts quel que soit le degré de l'alcool utilisé.

Ils se troublent fortement par addition d'eau.

Ces préparations se conservent bien et n'abandonnent pas avec le temps de dépôt au fond du flacon.

Elles présentent une réaction de BORNTAEGER (14) positive à condition d'opérer de la façon suivante : 0 g 10 d'extrait sont additionnés de 5 cm³ d'eau et de 10 cm³ de chloroforme, On agite; les oxyméthylanthraquinones libres passent en solution dans le chloroforme qui se colore en jaune. La solution chloroformique est décantée et traitée par quelques centimètres cubes d'une solution de soude à 5 %; la solution aqueuse prend une coloration *rouge orangé*. La réaction de BORNTAEGER n'est donc pas aussi franche que celle de la Bourdaine.

b) *Stabilisées.* — Ces extraits, qu'ils soient préparés avec de l'alcool à 50° ou à 70°, ont une couleur brun rouge, une saveur légèrement amère puis sucrée.

Ils ne précipitent pas par l'eau, ou très peu.

Ils ne donnent pas la réaction de BORNTAEGER franche en effectuant l'essai que nous avons indiqué précédemment mais

fournissent une coloration jaune ambré foncée. Nous verrons plus loin que la proportion d'oxyméthylanthraquinones libres contenus dans ces extraits est très faible.

Nous avons alors hydrolysé les oxyméthylanthraquinones combinés en procédant de la façon suivante : dans un petit ballon muni d'un réfrigérant on pèse 0 g 10 d'extrait stabilisé auxquels on ajoute 10 cm³ d'une solution d'acide sulfurique et 10 cm³ de chloroforme. On porte à l'ébullition au bain-marie vers 80° pendant 2 heures et demie. On décante, après refroidissement, la solution chloroformique. Cette solution traitée par quelques centimètres cubes d'une solution sodique aqueuse à 5 % cède ses oxyméthylanthraquinones et la solution sodique prend une coloration rouge orangé caractéristique.

2° EXTRAITS FLUIDES D'ÉCORCES

a) *Séchées à l'ombre.* — Ces extraits ont une couleur brun rouge, une saveur légèrement amère.

Ils se troublent par addition d'eau, moins cependant que les extraits de feuilles correspondantes.

L'extrait préparé avec l'alcool à 50° prend au bout d'une dizaine de jours une consistance visqueuse, puis, peu-à-peu, celle d'une gelée; celui préparé avec l'alcool à 70° se conserve bien.

Les préparations d'écorces, comme celles de feuilles et dans les mêmes conditions, obéissent à la réaction de BORNTAEGER en donnant, elles aussi, une coloration rouge orangé.

b) *Stabilisées.* — Les extraits d'écorces stabilisées ont une couleur brun rouge, une saveur légèrement amère.

Ils se troublent relativement peu par l'addition d'eau.

Ici encore, on n'obtient la réaction de BORNTAEGER qu'après avoir hydrolysé les oxyméthylanthraquinones combinés par l'acide sulfurique et à l'ébullition.

II. Constantes physico-chimiques des extraits fluides.

Sur ces extraits nous avons effectué les déterminations suivantes :

Le poids spécifique à 15°, par la méthode du flacon; l'extrait à 100°, jusqu'à poids constant; les cendres, par calcination au four à moufle de l'extrait sec; le dosage du calcium, à l'état de carbonate et à l'état de sulfate, celui du potassium, sous forme de cobaltinitrite; l'indice d'eau, suivant la technique de DOMERGUE (1893) (20); le pourcentage de matières précipitables par l'eau et par l'alcool à 95°; la teneur en oxy-méthylanthraquinones libres, combinés et totaux, par la méthode pondérale de DAELS (15), précisée par ASTRUC et GIROUX (16).

1° *Poids spécifique.* — Pour chaque extrait le poids spécifique à 15° a été déterminé par la méthode du flacon : les résultats sont consignés dans le tableau n° 5.

TABLEAU N° 5

	Feuilles				Écorces			
	séchées à l'ombre		stabilisées		séchées à l'ombre		stabilisées	
Extraits	Alc. 50°	Alc. 70°	Alc. 50°	Alc. 70°	Alc. 50°	Alc. 70°	Alc. 50°	Alc. 70°
Poids spécifique	1,105	1,049	1,117	1,079	0,990	0,987	0,995	0,990

Nous voyons que les extraits de feuilles ont un poids spécifique toujours plus élevé que les extraits d'écorces.

Parmi les extraits de feuilles, ce sont les extraits stabilisés qui ont la plus forte densité, d'autre part on obtient avec l'alcool à 50° un produit plus riche en matières extractives.

Pour les écorces, toutes les préparations ont sensiblement le même poids spécifique; mais là encore ce sont les extraits stabilisés qui ont le poids spécifique le plus élevé et c'est l'alcool à 50° qui extrait le plus de principes.

2° *Extrait sec.* — L'extrait sec a été fait sur 5 g d'extrait fluide contenus dans une capsule tarée; on évapore au bain-marie jusqu'à consistance ferme; puis on dessèche à 100° jusqu'à poids constant. Voici, en g % les résultats que nous avons trouvés (tableau n° 6).

TABLEAU N° 6

	Feuilles				Écorces			
	séchées à l'ombre		stabilisées		séchées à l'ombre		stabilisées	
Extraits	Alc. 50°	Alc. 70°	Alc. 50°	Alc. 70°	Alc. 50°	Alc. 70°	Alc. 50°	Alc. 70°
Poids d'extrait sec	36,20	33,90	36,50	35,57	25,10	24,50	24,15	23,90

Les préparations de feuilles ont une teneur en extrait sec toujours plus élevée que les préparations d'écorces. Ce résultat est en accord avec ce que nous avons trouvé lors de la détermination du poids spécifique. D'autre part, les extraits d'organes stabilisés fournissent pour les feuilles un poids d'extrait sec légèrement supérieur à celui des extraits d'organes non stabilisés.

Il est aussi à noter, toujours à propos des feuilles, que l'alcool à 50° a un pouvoir dissolvant plus élevé que l'alcool à 70°.

Pour les écorces stabilisées, par contre, nous avons des taux d'extraits secs sensiblement identiques.

3° *Cendres.* — Les cendres ont été obtenues par calcination au four à moufle, de l'extrait préalablement desséché. La calcination est réalisée d'abord à basse température, puis on chauffe plus fortement, sans toutefois dépasser 350°, pour éviter la volatilisation des chlorures avant que le carbone

ne soit oxydé. Voici les résultats exprimés en g % d'extrait (tableau n° 7).

TABLEAU N° 7

	Feuilles				Écorces			
	séchées à l'ombre		stabilisées		séchées à l'ombre		stabilisées	
Extrait	Alc. 50°	Alc. 70°	Alc. 50°	Alc. 70°	Alc. 50°	Alc. 70°	Alc. 50°	Alc. 70°
Pourcentage de cendres en g.....	1,73	1,70	1,85	1,75	0,80	0,78	0,85	0,75

Les résultats sont sensiblement du même ordre que ceux trouvés précédemment lors de la détermination du poids d'extrait sec. C'est ainsi que la teneur en cendres des préparations de feuilles est plus élevée que celle des extraits fluides d'écorces, que les extraits de feuilles stabilisées sont plus riches en cendres que les extraits de feuilles séchées à l'ombre. De même, avec l'alcool à 70°, le pourcentage de cendres est plus faible qu'avec l'alcool à 50°. Ceci est également vrai pour les préparations d'écorces.

4° *Indice d'eau.* — Pour cet essai nous nous sommes inspiré de la méthode préconisée par DOMERGUE (1893) (20) pour l'essai des teintures alcooliques de la Pharmacopée Française, méthode qui fut précisée par VIGNOLI (1941) (21).

Cet indice a été déterminé dans des conditions rigoureuses d'agitation et de température. Voici le détail des opérations :

2 g d'extrait sont dilués à 50 cm³ avec de l'alcool à 50° pour les extraits préparés avec de l'alcool à 50°, avec l'alcool à 70° pour les extraits alcooliques à 70°.

On place 5 cm³ de cette solution dans un bécher de 50 cm³ de capacité; un bain-marie maintient la température à 15°.

A l'aide d'une burette on verse de l'eau distillée à 15° à la vitesse de 10 gouttes par minute en agitant constamment, jusqu'à l'apparition d'un trouble visible sur fond noir et avec éclairage oblique.

L'indice d'eau est donc le nombre de cm^3 d'eau distillée nécessaire pour faire apparaître un trouble dans 2 cm^3 d'extrait dilué dans les conditions indiquées. Les résultats sont exprimés en cm^3 d'eau distillée (tableau n° 8.)

TABLEAU N° 8

	Feuilles				Écorces			
	séchées à l'ombre		stabilisées		séchées à l'ombre		stabilisées	
Extrait	Alc. 50°	Alc. 70°	Alc. 50°	Alc. 70°	Alc. 50°	Alc. 70°	Alc. 50°	Alc. 70°
Indice d'eau (en cm^3 d'eau dis- tillée)	2	2,3	0,5	30	0,7	0,8	3	4,5

D'après ce tableau nous voyons que l'indice d'eau est plus élevé pour les feuilles que pour les écorces.

D'autre part, les extraits stabilisés de feuilles se troublent moins rapidement que les extraits de feuilles séchées à l'ombre et c'est avec l'alcool à 50° que le trouble apparaît d'abord.

Les préparations d'écorces se comportent comme celles de feuilles; le trouble le plus rapide est encore obtenu avec l'alcool à 50°.

5° *Matières précipitables par l'eau distillée.* — Pour la détermination des matières extractives précipitables par l'eau distillée nous avons suivi la technique suivante : on pèse

3 g d'extrait dans un tube à centrifugation contenant de l'eau distillée neutre à la température de 15°.

On agite quelques instants et on centrifuge. Après décantation on lave le précipité par centrifugation à l'eau distillée; on sèche jusqu'à poids constant et on pèse.

Les résultats sont rapportés à 100 g d'extrait (tableau n° 9).

TABLEAU N° 9

	Feuilles				Écorces			
	séchées à l'ombre		stabilisées		séchées à l'ombre		stabilisées	
Extraits	Alc. 50°	Alc. 70°	Alc. 50°	Alc. 70°	Alc. 50°	Alc. 70°	Alc. 50°	Alc. 70°
Quantité de mat. précip. par H ₂ O (en g %)	3,45	6,95	0,10	0,15	2,725	3,06	0,20	0,20

D'une façon générale les préparations de feuilles précipitent davantage par l'eau que les préparations d'écorces.

Les extraits de plantes stabilisées ne donnent qu'un léger précipité, tandis que les extraits de plantes séchées à l'ombre précipitent abondamment.

Ceux préparés avec l'alcool à 70° précipitent plus abondamment que ceux préparés avec l'alcool à 50°.

Les extraits d'écorces se comportent comme les extraits de feuilles, qu'il s'agisse d'extraits d'écorces stabilisées ou non, et d'alcool à 50° ou d'alcool à 70°. Nous verrons plus loin comment on peut interpréter ces résultats.

6° *Matières précipitables par l'alcool à 95°.* — La technique utilisée est la même que celle qui nous a permis de faire le pourcentage des matières précipitables par l'eau, mais l'eau

distillée neutre est remplacée par l'alcool neutre à 95°.
(tableau n° 10.)

TABLEAU N° 10

	Feuilles				Écorces			
	séchées à l'ombre		stabilisées		séchées à l'ombre		stabilisées	
Extraits	Alc. 50°	Alc. 70°	Alc. 50°	Alc. 70°	Alc. 50°	Alc. 70°	Alc. 50°	Alc. 70°
Quantité de mat. pré- cip. par l'al- cool à 95° (en g %)..	14,3	7,3	17	13,5	3,55	2,14	6,27	5,10

Les matières précipitables par l'alcool sont plus élevées pour les feuilles que pour les écorces.

Les résultats obtenus, comme l'on pouvait s'y attendre, sont l'inverse de ceux obtenus lors de la détermination précédente.

C'est ainsi que, pour les feuilles ou pour les écorces, les extraits d'organes séchés à l'ombre précipitent moins que ceux d'organes stabilisés. Et c'est l'alcool à 50° qui fournit le précipité le plus abondant.

III. Dosage du Ca et K.

Les dosages du calcium et du potassium ont été effectués sur les cendres précédemment obtenues.

1° *Dosage du calcium.* — Le calcium a été dosé d'abord sous forme d'oxalate de calcium transformé et pesé à l'état de *carbonate de calcium*.

Puis par addition d'acide sulfurique on a obtenu du *sulfate de calcium* qui a été pesé. Dans les deux cas les résultats ayant été exprimés en oxyde de calcium (OCa) pour cent grammes d'extrait, si nous avons opéré correctement, le rapport $\frac{\text{OCa donné par CO}_3\text{Ca}}{\text{OCa donné par SO}_4\text{Ca}}$ doit être sensiblement égal à 1. En opérant de la sorte on effectue un contrôle constant des résultats trouvés. (tableau n° 11.)

TABLEAU N° 11

	Feuilles				Écorces			
	séchées à l'ombre		stabilisées		séchées à l'ombre		stabilisées	
	Alc. 50°	Alc. 70°	Alc. 50°	Alc. 70°	Alc. 50°	Alc. 70°	Alc. 50°	Alc. 70°
Extraits								
Teneur en OCa g % d'ex- trait	0,561	0,471	0,486	0,347	0,352	0,271	0,381	0,259

Ici encore, les teneurs en oxyde de calcium (en grammes %) sont plus élevées pour les feuilles que pour les écorces, et c'est l'alcool à 50° qui extrait le plus de principes, aussi bien pour les préparations de feuilles que pour les préparations d'écorces.

2° *Dosage du potassium.* — Le potassium a été précipité sous forme de cobaltinitrite de potassium après avoir éliminé par le carbonate de sodium tous les métaux lourds.

Le poids du précipité trouvé, multiplié par 0,2074, donne le poids en OK_2 du potassium contenu dans la prise d'essai; on rapporte ensuite à 100 g d'extrait.

Les résultats sont du même ordre que pour la teneur en oxyde de calcium : nous voyons que les écorces sont moins riches en oxyde de potassium (exprimé en grammes) que les

feuilles. De plus, les préparations à base d'alcool à 70° contiennent moins de sels que celles à base d'alcool à 50°.

TABLEAU N° 12

	Feuilles				Écorces			
	séchées à l'ombre		stabilisées		séchées à l'ombre		stabilisées	
Extraits	Alc. 50°	Alc. 70°	Alc. 50°	Alc. 70°	Alc. 50°	Alc. 70°	Alc. 50°	Alc. 70°
Teneur en OK ² g % d'extrait ..	1,03	0,961	1,108	0,966	0,548	0,470	0,512	0,315

IV. Dosage des oxyméthylantraquinones.

Pour chacune de nos préparations nous avons dosé par la méthode pondérale de DAELS (15) modifiée par A. ASTRUC et J. GIROUX (1943) (16) les oxyméthylantraquinones libres et combinés.

Les résultats sont exprimés en grammes pour 100 g de préparation. (tableau n° 13.)

TABLEAU N° 13

Feuilles					
Feuilles séchées à l'ombre	Séchées à l'ombre		Feuilles stabilisées	Stabilisées	
	Extr. Alc. 50°	Extr. Alc. 70°		Extr. Alc. 50°	Extr. Alc. 70°
7,65	6,15	6,20	7,50	6,20	6,25

Écorces					
Écorces séchées à l'ombre	Séchées à l'ombre		Écorces stabilisées	Stabilisées	
	Alc. 50°	Alc. 70°		Alc. 50°	Alc. 70°
5,25	4,095	4,20	5,20	4,10	4,25

Les extraits de feuilles stabilisées contiennent plus d'oxyméthylanthraquinones totaux que les extraits de feuilles séchées à l'ombre.

Avec l'alcool à 50° et l'alcool à 70° nous avons une bonne extraction des oxyméthylanthraquinones. L'alcool à 70° semble dissoudre un peu plus de principes que l'alcool à 50°.

Les résultats précédents, obtenus au cours de nos essais physico-chimiques sur les préparations de feuilles et d'écorces d'Alaterne, permettent des conclusions de deux ordres : *galéniques et chimiques*.

1° *du point de vue galénique*. — Si nous considérons les extraits préparés avec les poudres desséchées à l'ombre, nous voyons que, aussi bien pour les feuilles que pour les écorces, l'alcool à 50° extrait plus de principes que l'alcool à 70°; en effet, les valeurs du poids spécifique, de l'extrait sec, et le pourcentage des cendres sont dans tous les cas, plus élevés avec l'alcool à 50°; sans doute le phénomène est-il plus net avec les feuilles qu'avec les écorces, mais ces dernières sont moins riches en principes extractifs que les feuilles, sauf cependant, nous l'avons indiqué, pour les matières tanniques.

Les substances extraites par l'alcool à 50° sont d'ailleurs précipitées en quantités relativement importantes par addition d'alcool à 95° à l'extrait. Ce précipité par contre est beaucoup moins abondant pour les préparations obtenues avec l'alcool à 70°. D'autre part, ce même solvant (alcool à 70°) permet, selon toute vraisemblance, une meilleure extraction des produits d'oxydation, qui ont pris naissance au cours de

TABLEAU N° 14

FEUILLES

	Poids spé- cifique	Extrait sec en g %	Cendres en g %	Indice d'eau en cm ³	Matières pré- cipitables par l'eau distillée (en g %)	Matières pré- cipitables par l'alcool à 95° (en g %)	Teneur en OCa en g %	Teneur en OK ₂ en g %	Teneur en oxym. en g %			Taux d'ex- traction %
									L.	C.	T.	
Poudre de feuil- les séchées à l'ombre												
Extrait de feuil- les séchées à l'ombre, alcool 50°	1,105	36,20	1,73	2	3,45	14,3	0,561	1,03	2,50	5,15	7,65	
Extrait de feuil- les séchées à l'ombre, alcool 70°	1,049	33,90	1,70	2,3	6,95	7,3	0,471	0,961	3	3,20	6,20	80
Poudre de feuil- les stabilisées.												
Extrait de feuil- les stabilisées, alcool 50°	1,117	36,50	1,85	9,5	0,10	17	0,486	1,108	0,30	7,20	7,50	83
Extrait de feuil- les stabilisées, alcool 70° ...	1,079	35,57	1,75	30	0,15	13,5	0,347	0,966	0,80	5,45	6,25	88

	Poids spé- cifique	Extrait sec en g %	Cendres en g %	Indice d'eau en cm ³	Matières pré- cipitables par l'eau distillée (en g %)	Matières pré- cipitables par l'alcool à 95° (en g %)	Teneur en OCa en g %	Teneur en OK ₂ en g %	Teneur en oxym. en g %			Taux d'ex- traction %
									L.	C.	T.	
Extrait d'écorces séchées à l'om- bre									0,90	4,35	5,25	
Extrait d'écorces séchées à l'om- bre, alcool 50°	0,990	25,10	0,80	0,70	2,725	3,55	0,352	0,548	1,05	3,045	4,095	78
Extrait d'écorces séchées à l'om- bre, alcool 70°	0,987	24,50	0,78	0,80	3,06	2,14	0,271	0,470	1	3,20	4,20	80
Poudre d'écorces stabilisées ...									0,25	4,95	5,20	
Extrait d'écorces stabilisées, al- cool 50°	0,995	24,15	0,85	3	0,20	6,27	0,381	0,512	0,60	3,50	4,10	79
Extrait d'écorces stabilisées, al- cool 70°	0,990	23,90	0,75	4,5	0,20	5,10	0,259	0,315	0,60	3,65	4,25	81

la dessiccation, produits qui sont difficilement solubles et parfois même insolubles dans l'eau, si bien que le pourcentage de matières extractives précipitées par l'eau est ici plus élevé pour les feuilles; avec l'alcool à 70° comme solvant, ce résultat est presque le double de celui obtenu avec l'extrait à 50°.

Les mêmes phénomènes se retrouvent avec les extraits de feuilles et d'écorces stabilisées, un peu moins accusés il est vrai; il est d'ailleurs intéressant de noter que ces extraits pratiquement ne précipitent plus par l'eau. Ce fait s'explique aisément si l'on considère que les phénomènes d'oxydation d'origine diastatique ont été bloqués par la stabilisation. Les tannoïdes, les gommes et autres produits cellulaires sont restés à leur état primitif sans se transformer par oxydation en produits insolubles dans l'eau; par contre ils sont précipités abondamment par l'alcool à 90° surtout lorsqu'ils ont été dissous en proportions notables, comme c'est le cas avec l'alcool à 50°. Enfin, ce qui confirme l'interprétation que nous venons de donner c'est que si l'on additionne les matières extractives précipitées par l'eau et celles précipitées par l'alcool on obtient, pour un alcool de degré déterminé, des chiffres sensiblement identiques que l'on considère les extraits ordinaires ou les extraits de feuilles ou d'écorces stabilisées.

2° du point de vue chimique. — *Le fait le plus saillant est la différence de teneur en oxyméthylanthraquinones libres entre la poudre stabilisée qui n'en contient que très peu et la poudre desséchée à l'ombre dont la teneur s'élève, même pour les feuilles, à près de la moitié du taux d'oxyméthylanthraquinones combinés.* Si la stabilisation à l'autoclave avait pu être effectuée au lieu même de la récolte il est d'ailleurs vraisemblable que la poudre stabilisée serait absolument dépourvue d'oxyméthylanthraquinones libres. Cette hypothèse est en accord avec les faits observés par BRIDEL et CHARRAUX (1925) (22) chez la Bourdaine.

La même différence se retrouve bien entendu dans les extraits, mais il convient de noter qu'il y a eu, au cours de leur préparation et malgré les précautions prises, une légère hydrolyse

puisque, dans tous les cas, ils contiennent davantage d'oxyméthylantraquinones libres que les poudres correspondantes. Ce phénomène est d'ailleurs légèrement plus accentué avec l'alcool à 50° qu'avec l'alcool à 70°, au moins pour les feuilles. Notons enfin que le taux d'extraction qui est élevé, puisqu'il est toujours égal ou supérieur à 80 % pour les feuilles et très proche de 80 % pour les écorces, est toujours un peu supérieur pour les extraits d'organes stabilisés.

CHAPITRE TROISIÈME

RECHERCHES PHARMACODYNAMIQUES ACTION GÉNÉRALE SUR LA CIRCULATION

Dans cette étude pharmacodynamique nous avons examiné l'action du *Rhamnus Alaternus* sur le système cardio-vasculaire pour vérifier jusqu'à quel point étaient exactes les propriétés hypotensives que l'on attribue parfois à cette plante et aussi pour comparer la toxicité de nos différents extraits.

Nous avons étudié, non seulement les effets produits sur la pression carotidienne et le volume du rein, mais encore l'action sur les mouvements de l'oreillette et du ventricule du cœur «insitu», de chiens anesthésiés au chloralose à la dose de 0g,12 p. K. et soumis à la respiration artificielle.

L'enregistrement de la pression carotidienne et celui du volume du rein ont été effectués par les méthodes couramment utilisées au Laboratoire de Pharmacodynamie : manomètre à mercure de TOURNADE et oncographe de ROY.

Pour les contractions du cœur «in situ» nous avons employé la technique classique dite «du berceau» ou de suspension du cœur sur le péricarde après ouverture de la cage thoracique, le chien étant soumis à la respiration artificielle.

Nos expériences, malgré les difficultés de l'heure, ont porté sur un nombre relativement important d'animaux auxquels nous avons injecté nos extraits par voie intraveineuse.

I. Action de l'alcool.

Avant d'entreprendre notre expérimentation nous avons jugé bon de vérifier l'action de l'alcool à 50° et à 70° sur la

pression carotidienne, le volume du rein et les mouvements du cœur « in situ », à la dose de 1 g par kg. Cette dose correspond à la dose maxima d'extrait que nous devions expérimenter.

a) *Alcool à 50°*. — Chien femelle de 6 kg.; dose injectée : 1 g p. K.

Au début de l'expérience la pression carotidienne est de 5 cm. de mercure, les mouvements du ventricule, ceux de l'oreillette, et le volume du rein sont normaux. Vers la fin de l'injection, on note :

— une légère élévation de la pression; la pression est à 6 cm., 5;

— une légère diminution du mouvement du ventricule et de l'oreillette et un accroissement de leur fréquence;

— une légère diminution du volume du rein.

Quatre minutes après la fin de l'injection l'inscription est redevenue normale.

L'action de l'alcool à 50° est donc faible et passagère.

b) *Alcool à 70°*. — Chien femelle de 11 kg ; dose injectée : 1 g p. kg.

La pression carotidienne ne varie que très peu. (Planche N° 1.) Les mouvements du ventricule restent normaux; ceux de l'oreillette présentent une légère diminution de leur amplitude mais leur rythme est quelque peu accéléré.

Le volume du rein subit une faible diminution.

L'action de l'alcool à 70°, à la dose de 1 g p. K., se porte donc surtout sur l'oreillette dont les contractions sont accélérées mais l'amplitude légèrement déprimée.

En somme l'action de l'alcool à 50° et à 70° sur le système cardio-vasculaire se traduit, à la dose de 1 g p. K., par une légère hausse de la pression carotidienne, une faible diminution de l'amplitude des mouvements de l'oreillette, avec accroissement du rythme des contractions. Les mouvements du ventricule sont peu modifiés; enfin le volume du rein n'offre pas de grandes variations de volume.

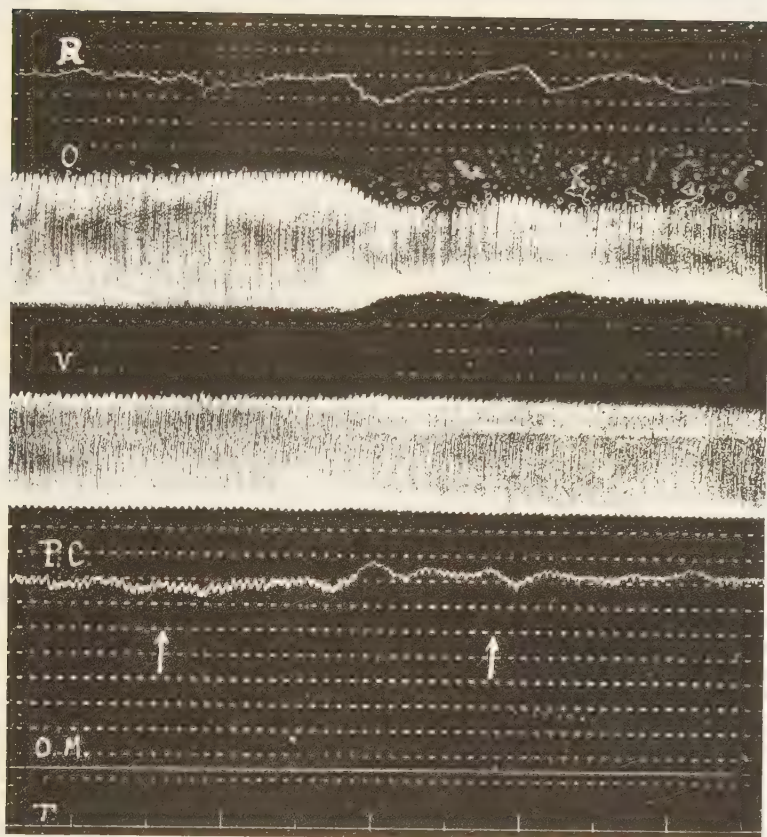


Planche N° 1

ALCOOL, A 70°

Action de 1 g p. K.

De haut en bas :

- | | |
|-------------------------------|-----------------------------|
| 1 ^{re} inscription : | Volume du rein. |
| 2 ^e — | Mouvements de l'oreillette. |
| 3 ^e — | Mouvements du ventricule. |
| 4 ^e — | Pression carotidienne. |
| 5 ^e — | Zéro manométrique. |
| 6 ^e — | Temps en 30 secondes. |

Tracé réduit de 1/3.

Les difficultés actuelles nous ont forcé à réduire sensiblement les dimensions de quelques-uns de nos clichés; nous pensons, cependant, qu'ils concrétisent nos résultats avec une exactitude suffisante pour justifier leur publication.

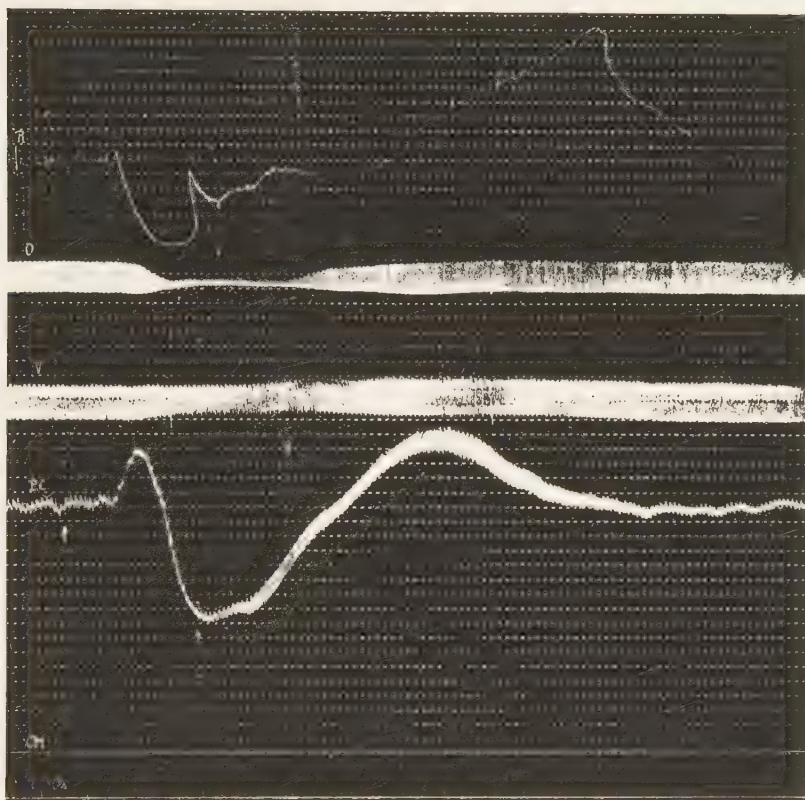


Planche N° 2

EXTRAIT DE FEUILLES SÉCHÉES A L'OMBRE (ALC. 50°)

Action de 0 g 75 p. K.

De haut en bas :

- | | |
|-------------------------------|-----------------------------|
| 1 ^{re} inscription : | Volume du rein. |
| 2 ^e — | Mouvements de l'oreillette. |
| 3 ^e — | Mouvements du ventricule. |
| 4 ^e — | Pression carotidienne. |
| 5 ^e — | Zéro manométrique. |
| 6 ^e — | Temps en 30 secondes. |

Tracé réduit de 1/2.

A cette dose, l'action de l'alcool est donc faible et nous allons voir que les phénomènes observés au cours des injections de nos extraits fluides, à la dose de 0 g 75 p. K. seulement, ont une allure totalement différente.

II. Action des extraits de feuilles :

EXTRAITS DE FEUILLES NON STABILISÉES

a) *Extrait, alcool 50°*. — Chien femelle de 10 kg.; dose injectée : 0 g 75 p. K. (Planche N° 2.)

Au cours de l'injection la pression carotidienne qui était de 17 cm. de mercure s'élève brusquement de 3 cm. pour diminuer ensuite considérablement, tombant à 9 cm.

Elle remonte ensuite progressivement, par phénomène de compensation, jusqu'à 20 cm., avec des oscillations importantes; puis la pression redevient normale.

Pendant ce temps les contractions du ventricule ne subissent que de légères modifications; un peu plus rapides au moment de la première élévation de pression, elles ralentissent légèrement leur rythme pendant la chute de pression, puis reprennent plus rapides au moment de l'augmentation de compensation; après une nouvelle phase légère de bradycardie, 6 minutes après le début de l'injection, elles redeviennent normales.

Les mouvements de l'oreillette sont plus touchés que ceux du ventricule, leur amplitude diminue considérablement avant même la fin de l'injection; cette diminution correspond à la chute de pression; puis ils redeviennent normaux mais le rythme restera plus lent durant plusieurs minutes.

Pendant ce temps, le rein subit une brusque diminution de volume, puis cette diminution fait place à une augmentation importante, rappelant l'allure de la courbe de pression carotidienne, mais le phénomène se produit avec un certain

retard; 6 à 7 minutes après l'injection, le rein a repris son volume normal.

En résumé, l'injection de 0 g 75 p. K. d'extrait de feuilles non stabilisées, préparé avec de l'alcool à 50°, produit de la vasodilatation avec bradycardie, et une diminution d'amplitude des contractions surtout marquée au niveau de l'oreillette. La chute de pression est suivie d'un phénomène de compensation passager.

b) *Extrait, alcool 70°*. — Chien femelle de 10 kg.; dose injectée : 0 g 75 p. kg. (Planche N° 3.)

La pression carotidienne qui était primitivement de 13 cm. de mercure tombe à 3 cm.; la fréquence des pulsations est diminuée, l'amplitude augmentée. Puis la pression carotidienne, peu à peu reprend sa hauteur normale; ses oscillations toutefois restent amples.

Pendant ce temps on note, simultanément à la chute de pression, de la bradycardie, et en plus une diminution importante de l'amplitude des contractions de l'oreillette, puis le cœur reprend bientôt son rythme normal, avec cependant une légère augmentation de l'amplitude de ses mouvements.

Le phénomène de vasodilatation observé au niveau de la carotide se retrouve au niveau du rein qui présente à ce moment une diminution très nette de volume.

Nous retrouvons donc, avec le phénomène de compensation en moins et une légère augmentation des mouvements cardiaques en plus, les mêmes phénomènes que ceux observés lors de l'injection de l'extrait précédent.

Là encore l'injection de l'extrait a provoqué à la dose de 0 g 75 p. K. une forte vasodilatation et de la bradycardie. Il est à noter toutefois que, pour une même dose, la chute de pression est un peu plus forte dans le cas de l'extrait préparé avec de l'alcool à 70° qu'avec l'extrait obtenu avec de l'alcool à 50°.

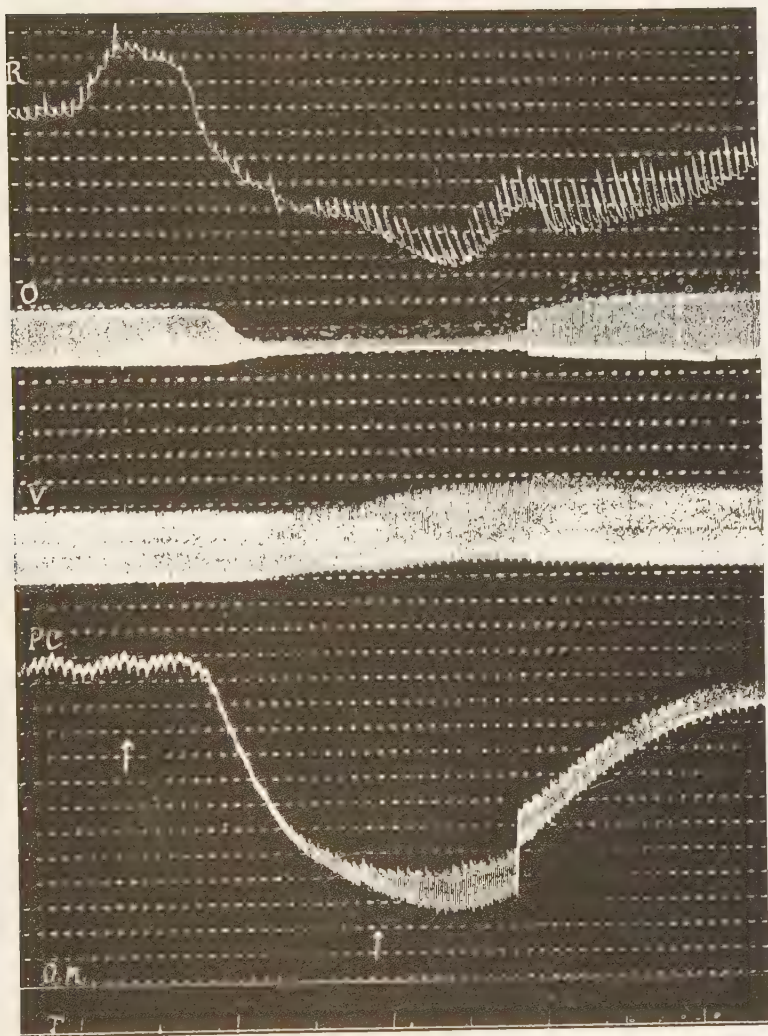


Planche N° 3

EXTRAIT DE FEUILLES SÉCHÉES A L'OMBRE (ALC. 70°)

Action de 0 g 75 p. K.

De haut en bas :

- 1^{re} inscription : Volume du rein.
- 2^e — Mouvements de l'oreillette.
- 3^e — Mouvements du ventricule.
- 4^e — Pression carotidienne.
- 5^e — Zéro manométrique.
- 6^e — Temps en 30 secondes.

Tracé réduit de 1/3.

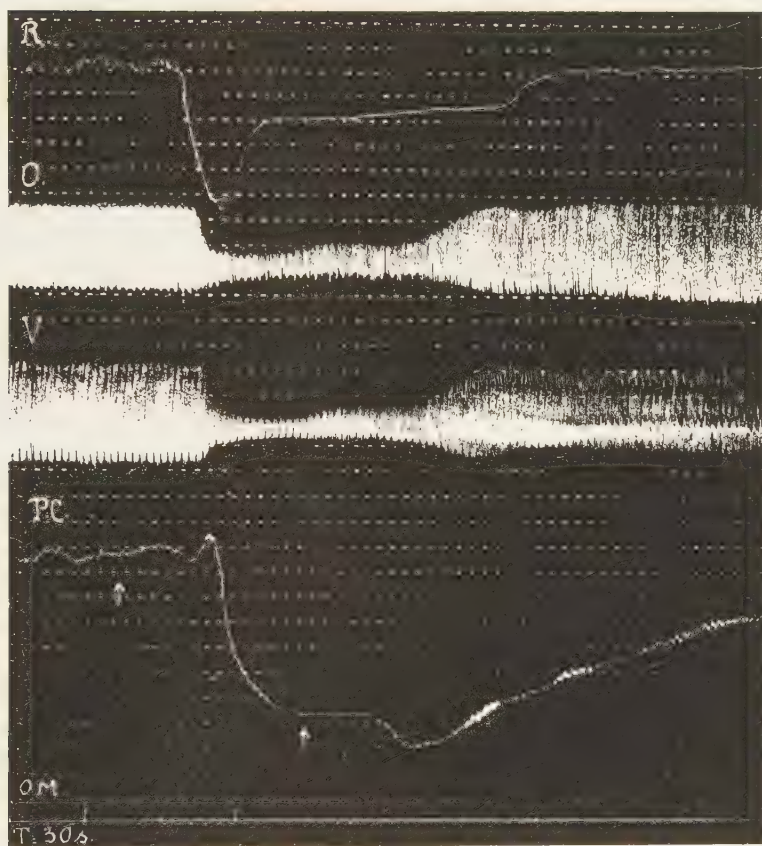


Planche N° 4

EXTRAIT DE FEUILLES STABILISÉES (A.I.C. 50°)

Action de 0 g 75 p. K.

De haut en bas :

- | | | |
|-----------------|---------------|-----------------------------|
| 1 ^{re} | inscription : | Volume du rein. |
| 2 ^e | — | Mouvements de l'oreillette. |
| 3 ^e | — | Mouvements du ventricule. |
| 4 ^e | — | Pression carotidienne. |
| 5 ^e | — | Zéro manométrique. |
| 6 ^e | — | Temps en 30 secondes. |

Tracé réduit de 1/3.

EXTRAITS DE FEUILLES STABILISÉES

a) *Extrait, alcool à 50°*. — Dose injectée :
0 g 50 p. K.
0 g 75 p. K.
1 g p. K.

1^o Chien femelle de 12 kg.; dose injectée : 0 g 75 p. K.
(Planche N^o 4.)

La pression carotidienne primitivement de 10 cm. de mercure tombe brusquement à 2 cm.; par phénomène réflexe elle remonte ensuite jusqu'à atteindre 7 cm. Puis elle se stabilise à 4 cm., 5.

Le ventricule voit ses mouvements ralentis et diminués pendant la période qui correspond à la chute de pression. Ces mouvements reprennent ensuite et leur amplitude dépasse même la valeur initiale.

L'oreillette subit des modifications du même ordre. On doit cependant remarquer que l'augmentation d'amplitude de ses mouvements n'est que passagère.

Le rein, après une diminution brusque de volume remonte progressivement, dépasse légèrement son volume primitif, et reprend enfin sa valeur initiale au bout de 6 minutes.

Deux expériences supplémentaires ont été faites avec cet extrait de feuilles stabilisées obtenu avec de l'alcool à 50°; nous avons essayé d'une part l'action d'une dose plus faible : 0 g 50 p. K.; d'autre part une dose plus forte : 1 g p. K.

2^o Chien femelle de 13 kg.; dose injectée : 0 g 50 p. K.

Pendant toute la durée de l'injection la pression carotidienne qui était au début de 7 cm. de mercure ne subit aucune modification. Aussitôt après l'injection elle tombe brusquement à 4 cm. Les oscillations sont alors plus grandes. Puis la pression carotidienne tend à remonter, en conservant pendant 7 minutes, la grande amplitude de ses oscillations.

Même 15 minutes après l'injection, elle se maintient encore en dessous de la normale.

Simultanément les mouvements du ventricule subissent un ralentissement de leur rythme accompagné d'une diminution de leur amplitude. Les contractions cardiaques non seulement redeviennent normales, mais on note une élévation nette et persistante de leur amplitude.

Les mêmes phénomènes se retrouvent pour les mouvements de l'oreillette, mais la diminution d'amplitude des mouvements est plus accusée.

Le volume du rein amorce une légère baisse, mais redevient rapidement normal.

3° Chien femelle de 16 kg.; dose injectée : 1 g p. K.

Là encore nous retrouvons les mêmes phénomènes, mais la vasodilatation et le ralentissement cardiaque sont tels qu'ils entraînent la mort de l'animal 8 à 10 minutes après l'injection.

Ainsi donc, à la dose de 0 g 75 p. K. l'extrait de feuilles stabilisées, obtenu avec de l'alcool à 50° produit toujours les mêmes phénomènes sur l'appareil circulatoire.

A une dose *plus faible*, 0 g 50 p. K. l'action, si elle est moins intense, conserve la même allure; il est à noter toutefois que, dans cette expérience, l'hypotension a été durable et que, après le phénomène dépressif, on a observé une augmentation nette et persistante des contractions cardiaques.

A une dose *plus forte*, 1 g p. K., l'animal meurt.

b) *Extrait, alcool 70°*. — Chien mâle de 13 kg. 50; dose injectée : 0 g 75 p. K. (Planche N° 5.)

Cette dose de 0 g 75 p. K. provoque une chute de la pression carotidienne qui, de 13 cm. tombe à 4 cm. Les pulsations sont ralenties mais leur amplitude est augmentée.

La pression remonte ensuite et 3 minutes après l'injection elle se maintient à 11 cm., et ce n'est qu'au bout de 10 minutes qu'elle atteint son niveau initial.

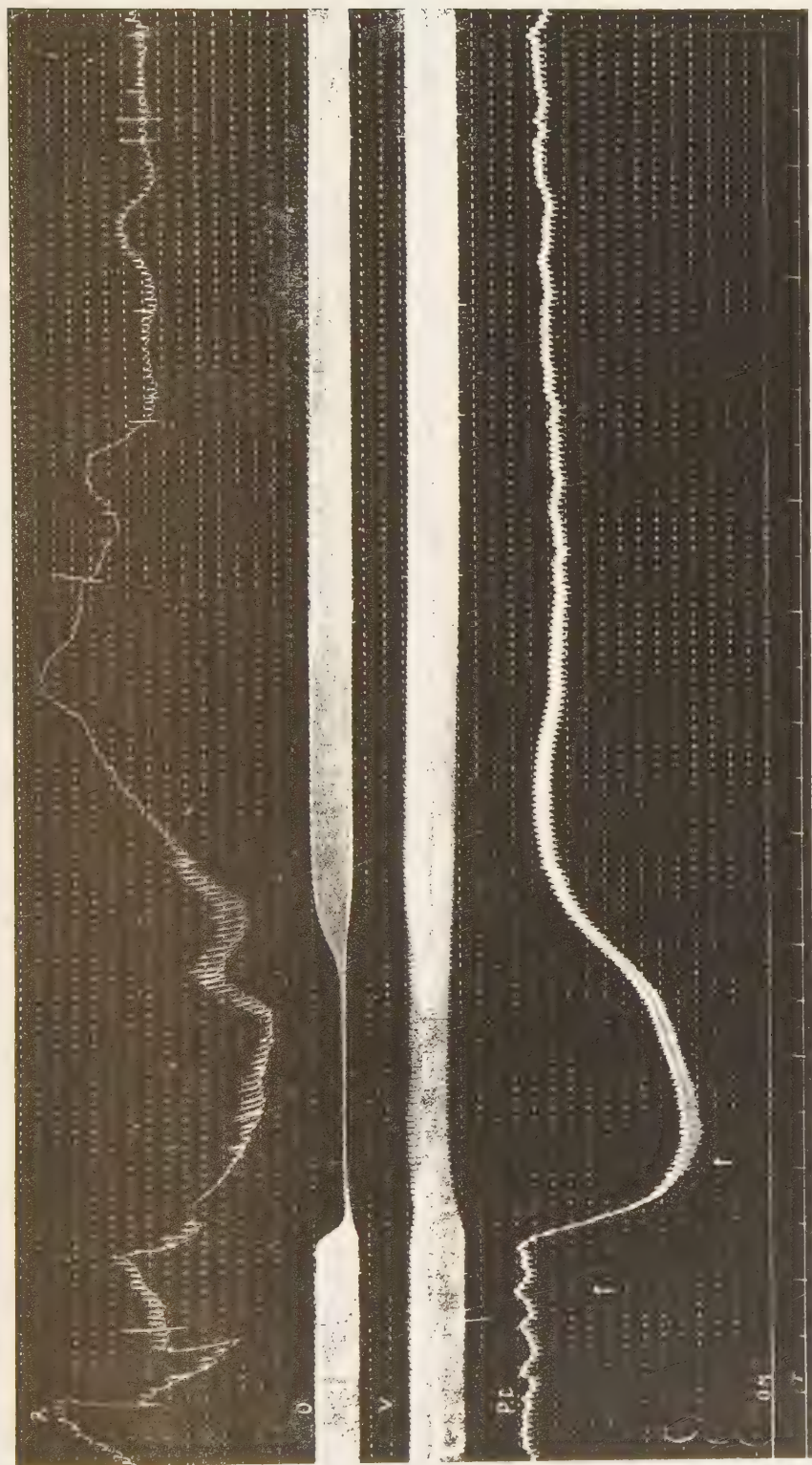


Planche N° 5

EXTRAIT DE FEUILLES STABILISÉES — (A.L.C. 700) Action de 0 g 75 p. K.

De haut en bas : 1^{re} inscription : Volume du rein.
 2^e — Mouvements de l'oreillette.
 3^e — Mouvements du ventricule.

4^e inscription : Pression carotidienne.
 5^e — Zéro manométrique.
 6^e — Temps en 30 secondes.

Tracé réduit de 1 : 2

Les mouvements du ventricule ont une amplitude plus faible pendant la baisse de la pression carotidienne; leur rythme est ralenti. Ce ralentissement et cette diminution d'amplitude sont passagers. Il se produit un léger phénomène compensateur et le retour à la normale a lieu au bout de quelques minutes.

L'oreillette plus touchée que le ventricule, a des mouvements lents, presque nuls, pendant les deux minutes et demie qui suivent l'injection. Puis le rythme et l'amplitude augmentent progressivement; l'amplitude revient assez vite à la valeur primitive, tandis que le retour à la normale du rythme est plus long à s'établir.

Le rein subit une diminution de volume qui fait ensuite place à une augmentation, vraisemblablement par phénomène de compensation; il redevient ensuite normal au bout de 7 minutes.

Ainsi donc l'action des préparations de feuilles stabilisées ou non, se traduit, après administration par voie intra-veineuse, par une chute de la pression carotidienne, une diminution et un ralentissement des mouvements du ventricule et surtout de l'oreillette; pendant ce temps le volume du rein diminue.

Ces phénomènes sont suffisants, à la dose de 1 g p. K., pour entraîner la mort de l'animal. Mais à une dose plus faible, 0 g 75 p. K., ils sont passagers, la pression remonte sans toutefois atteindre son niveau initial, les mouvements de l'oreillette et du ventricule reprennent et redeviennent normaux, le volume du rein, après une augmentation parfois importante, redevient également normal.

III. Action des extraits fluides d'écorces.

L'étude des extraits fluides de feuilles a été complétée par celle d'extraits fluides d'écorces; afin de pouvoir comparer nos résultats nous avons travaillé avec des écorces séchées à l'ombre et sur des écorces stabilisées; l'extraction a été faite avec de l'alcool à 50° et avec de l'alcool à 70°.

EXTRAITS D'ÉCORCES NON STABILISÉES

a) *Extrait, alcool à 50°*. — Chien femelle de 15 kg.; dose injectée : 0 g 75 p. K.

Les phénomènes observés rappellent ceux décrits précédemment pour les extraits de feuilles.

La pression carotidienne qui était de 8 cm. au début de l'expérience subit une légère hausse passagère, suivie aussitôt d'une chute brusque. La pression tombe à 5 cm., mais elle remonte bientôt, avec des oscillations plus grandes jusqu'à 10 cm. de mercure; elle redevient ensuite normale au bout de 10 minutes.

Le ventricule a ses mouvements légèrement diminués, et son rythme est un peu ralenti; puis les mouvements deviennent plus amples, et, au bout de 10 minutes, on assiste à son retour à la normale.

Les mouvements de l'oreillette, d'abord diminués et ralentis, redeviennent normaux après une légère augmentation de l'amplitude.

Le rein subit une diminution importante de volume; cette diminution bientôt fait place à une augmentation, et, au bout de quelques minutes, le volume du rein redevient normal.

Ici encore, l'extrait d'écorces agit donc comme dépresseur cardiaque, avec vasodilatation périphérique et vasoconstriction rénale; mais cet effet n'est que passager, il fait place bientôt à une excitation cardiaque avec augmentation de la pression carotidienne et vasodilatation rénale.

L'action du médicament est passagère, elle ne dure que 10 minutes.

b) *Extrait, alcool à 70°*. — Chien mâle de 12 kg.; dose injectée : 0 g 75 p. K.

L'extrait préparé avec l'alcool à 70° entraîne la mort de l'animal.

La pression carotidienne qui était de 7 cm. de mercure tombe progressivement et devient nulle 5 minutes après le début de l'injection.

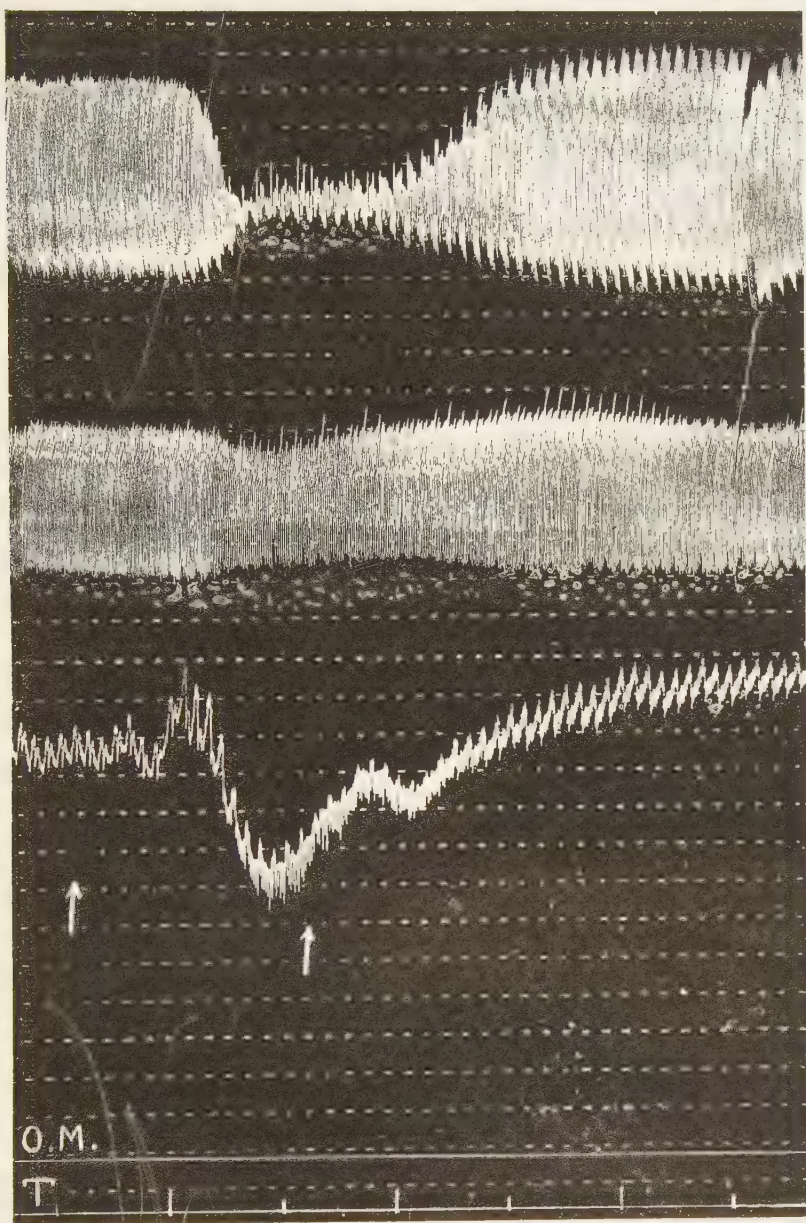


Planche N° 6

EXTRAIT D'ÉCORCES STABILISÉES (A.L.C. 50°)

Action de 0 g 75 p. K.

De haut en bas :

- | | | |
|-----------------|---|---|
| 1 ^{re} | — | inscription : Mouvements de l'oreillette. |
| 2 ^e | — | Mouvements du ventricule. |
| 3 ^e | — | Pression carotidienne. |
| 4 ^e | — | Zéro manométrique. |
| 5 ^e | — | Temps en 30 secondes. |

Grandeur naturelle

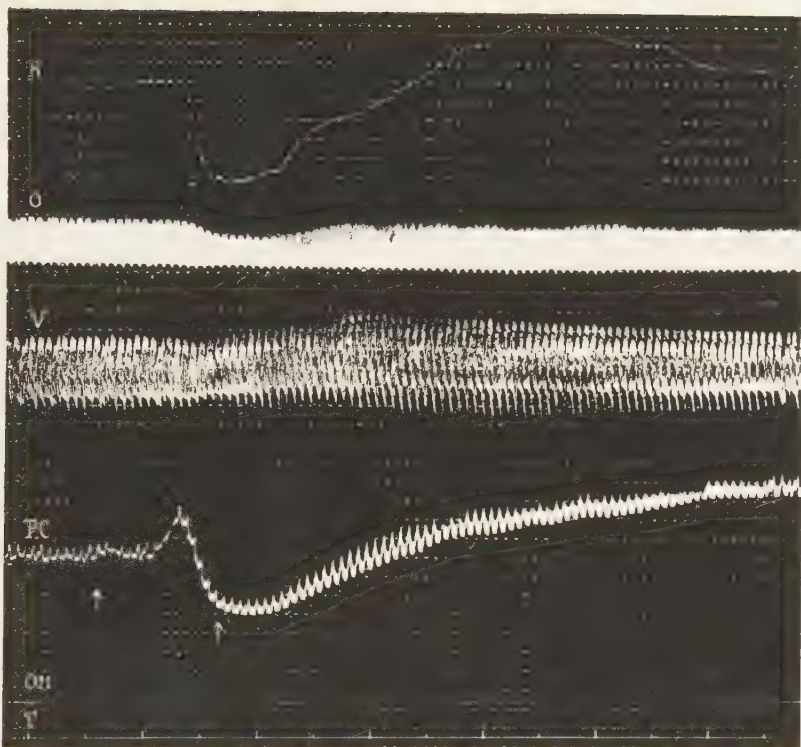


Planche N° 7

EXTRAIT D'ÉCORCES STABILISÉES (A.L.C. 70°)

Action de 0 g 75 p. K.

De haut en bas :

- | | | |
|-----------------|---------------|-----------------------------|
| 1 ^{re} | inscription : | Volume du rein. |
| 2 ^e | — | Mouvements de l'oreillette. |
| 3 ^e | — | Mouvements du ventricule. |
| 4 ^e | — | Pression carotidienne. |
| 5 ^e | — | Zéro manométrique. |
| 6 ^e | — | Temps en 30 secondes. |

Tracé réduit de 1/2.

Les mouvements du ventricule sont diminué et ralenti, puis s'arrêtent. Il en est de même pour ceux de l'oreillette.

Le rein présente de la vasodilatation.

L'extrait préparé avec l'alcool à 70° se montre donc beaucoup plus toxique que celui préparé avec l'alcool à 50°, puisqu'une même dose de 0 g 75 p. K. est mortelle avec le premier tandis qu'elle ne provoque qu'une action passagère avec le second.

EXTRAITS D'ÉCORCES STABILISÉES

a) *Extrait, alcool à 50°*. — Chien femelle de 16 kg.; dose injectée : 0 g 75 p. K. (Planche N° 6.)

Au cours de l'injection, la pression carotidienne, qui est primitivement de 11 cm. de mercure, amorce une légère hausse puis, brusquement, tombe à 7 cm. Les pulsations cardiaques sont alors plus importantes, mais leur rythme est ralenti. La pression remonte ensuite jusqu'à atteindre 12 cm., et, au bout de quelques minutes, se régularise à 11 cm. 5.

Simultanément, l'amplitude des mouvements du ventricule est moins grande; leur rythme est ralenti. Cette bradycardie est passagère et nous constatons ensuite une légère augmentation de l'amplitude. Cette augmentation s'atténue, mais elle est encore sensible 9 minutes après l'injection.

Les mouvements de l'oreillette varient dans le même sens que ceux du ventricule, avec, cependant, des modifications plus accusées, en particulier la diminution de l'amplitude est plus nette et l'augmentation qui suit, plus accusée.

Les variations de volume du rein n'ont pu être enregistrées, l'animal ayant son utérus gravide, d'où impossibilité de placer correctement l'oncographe.

b) *Extrait, alcool à 70°*. — Chien femelle de 10 kg.; dose injectée : 0 g 75 p. K. (Planche N° 7.)

Ici encore nous observons une action analogue aux précédentes. La pression carotidienne, normalement de 14 cm., après une brusque élévation de 3 cm., tombe à 10 cm. de

mercure. Elle remonte ensuite, puis diminue, puis remonte à nouveau, sous l'influence de phénomènes compensateurs. Les oscillations cardiaques sont augmentées.

Le retour à la normale se fait au bout de 10 minutes. Le ventricule légèrement diminué et ralenti, voit ensuite son amplitude augmentée et son rythme accéléré par périodes. Comme la pression carotidienne, il redevient normal au bout de 9 minutes.

L'oreillette subit les mêmes modifications de rythme et d'amplitude que le ventricule.

Le rein, après une brusque diminution de volume, consécutive à l'injection, remonte, dépasse son volume primitif de 1 cm. et redevient normal.

En résumé, les préparations d'écorces, que celles-ci soient stabilisées ou non, provoquent tout comme celles de feuilles, une chute de pression importante, de la bradycardie suivie fréquemment d'une augmentation de compensation des contractions ventriculaires.

Simultanément on observe une diminution passagère mais accusée de l'amplitude des mouvements du ventricule ; avec l'oreillette le phénomène est de même ordre mais il est plus accusé. Le retour à la normale se fait environ 10 minutes après l'injection.

Le rein enfin présente de la vasoconstriction suivie d'une vasodilatation de compensation.

Essai d'interprétation du mécanisme d'action

L'action sur la circulation chez le chien par injection intraveineuse des extraits fluides de *Rhamnus Alaternus* est comparable aux phénomènes déjà observés au Laboratoire avec d'autres drogues à oxyméthylantraquinones et en particulier avec le Cascara (A. ASTRUC et J. GIROUX, 1942) (23).

Toutefois, on pouvait se demander, si les sels de potassium contenus, nous l'avons vu, en proportions relativement

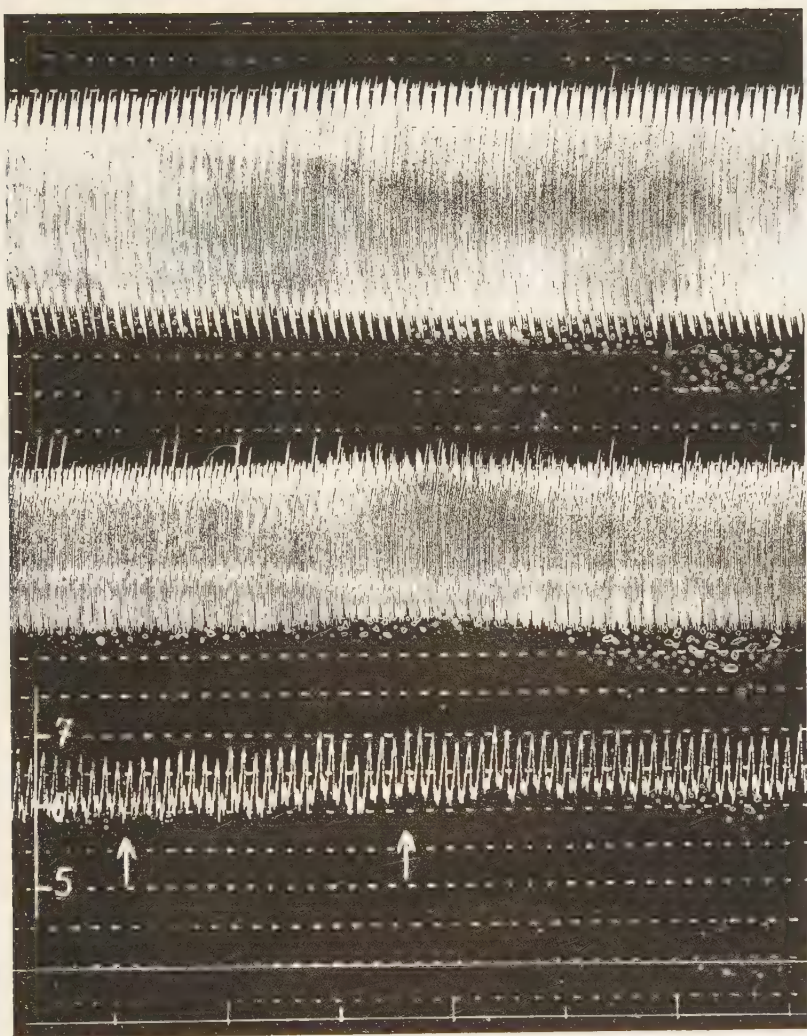


Planche N° 8

CHLORURE DE CALCIUM ET CHLORURE DE POTASSIUM

Action de 0 g 75 p. K. (d'une solution contenant 0 g 812 de Cl K et
1,110 g de Cl 2 Ca)

De haut en bas :

- 1^{re} inscription : Mouvements de l'oreillette.
- 2^e - Mouvements du ventricule.
- 3^e - Pression carotidienne.
- 4^e Temps en 30 secondes.

Grandeur naturelle

importantes dans ce végétal n'exerçaient, dans nos expériences, aucune influence sur l'appareil circulatoire. On sait, en effet, que les sels potassiques produisent de l'hypertension artérielle et ralentissent les contractions cardiaques, phénomènes que nous avons observés avec les extraits étudiés. Il paraissait donc logique d'expérimenter l'action de ces sels.

Mais, à côté des sels de potassium, les extraits d'Alaterne renferment également du calcium dont l'action, en particulier sur le cœur, est absolument antagoniste de celle du potassium. Ce qu'il fallait étudier c'était donc l'action d'un *mélange de ces deux sels* et non pas seulement l'action des sels de potassium.

La teneur en potassium et en calcium ayant été déterminée pour chacun de nos extraits, nous avons préparé une solution de chlorure de calcium et de chlorure de potassium correspondant à l'extrait le plus riche en ces sels, soit 0 g 812 de chlorure de potassium et 1 g 110 de chlorure de calcium p. cent.

Cette solution fut injectée, à la dose de 0 g 75 p. K. à un chien femelle de 16 kg.

La Planche N° 8 nous montre que la pression carotidienne, qui est de 12 cm. de mercure au début de l'expérience, ne subit aucun changement, les mouvements de l'oreillette et du ventricule ne sont pas touchés eux non plus.

Nous sommes donc en mesure d'affirmer que *l'action observée sur l'appareil circulatoire, au cours de nos expériences, ne peut être attribuée aux substances minérales contenues dans les extraits fluides de Rhamnus Alaternus.*

D'ailleurs MM. ASTRUC et GIROUX (1942)(23) ont essayé, dans les mêmes conditions expérimentales, l'action d'une solution de frangula-émodyne et ont observé, là encore, de la bradycardie et de l'hypotension.

C'est donc bien aux principes anthraquinoniques qu'ils contiennent que l'on doit attribuer l'action des extraits fluides d'Alaterne sur la circulation.

Ce point acquis, si l'on analyse les phénomènes observés au cours de cette étude : bradycardie, vasodilatation, etc.,

on peut songer ou bien, comme nous l'avons fait implicitement, à une action dépressive directe sur la fibre cardiaque, ou encore à une action indirecte sur le cœur, soit par paralysie du sympathique, soit par excitation du vague; action sympathicolytique ou action parasympathicomimétique.

Or MM. ASTRUC et GIROUX (1942) ont signalé que l'action des extraits fluides de Cascara était la même avant et après la section des vagues, ce qui exclut l'action des drogues à oxyméthylanthraquinones sur le parasympathique intra-axial. (1)

Envisageant une action sympathicolytique possible, nous avons alors réalisé l'expérience suivante : à un chien femelle de 7 kg. 500, nous avons injecté de l'adrénaline. Après avoir observé l'action classique de ce sympathicomimétique et lorsque la pression carotidienne, les mouvements de l'oreillette et du ventricule et le volume du rein furent redevenus normaux, nous avons injecté une de nos préparations à la dose de 0 g 75 p. K. Nous avons observé, comme à l'ordinaire, une chute de la pression carotidienne, une diminution des mouvements du cœur et du volume du rein.

A ce moment nous avons injecté à l'animal à nouveau la même dose d'adrénaline que précédemment; les phénomènes observés furent du même ordre et superposables à ceux obtenus lors de la première injection d'adrénaline.

Notre médicament n'agit donc pas en paralysant le sympathique, sinon on aurait obtenu le phénomène classique de *l'inversion des effets de l'adrénaline* sous l'influence des sympathicolytiques.

(1) Il resterait toutefois à effectuer une paralysie totale du vague par l'atropine pour éliminer définitivement l'action des extraits fluides sur le parasympathique.

CHAPITRE QUATRIÈME

RECHERCHES PHARMACODYNAMIQUES ACTION SUR L'INTESTIN

Après avoir étudié l'action pharmacodynamique sur la circulation des extraits fluides de feuilles et d'écorces d'Alatérne préparés au laboratoire, nous avons fait agir ces mêmes préparations sur l'intestin. Le but poursuivi dans cette étude était double : d'une part étudier le mécanisme d'action de ce purgatif et vérifier qu'il était de même nature que celui des autres purgatifs anthraquinoniques connus, d'autre part rechercher s'il était possible d'effectuer un dosage biologique des préparations de *Rhamnus Alaternus* par action sur l'intestin.

Nos recherches devaient logiquement porter à la fois sur l'intestin *isolé* et sur l'intestin « *in situ* ».

I. Action sur l'intestin isolé de lapin.

On sait qu'un fragment d'intestin grêle, convenablement prélevé et placé dans un liquide nourricier approprié (en l'occurrence du liquide de TYRODE) à une température voisine de 38° et en présence d'oxygène, ne tarde pas à reprendre ses mouvements spontanés. Les contractions observées sont de deux sortes : d'une part des mouvements périodiques qui résultent de la contraction de la musculature longitudinale : ce sont les *mouvements pendulaires*, d'autre part une *onde péristaltique* qui se propage de proche en proche dans le sens

oral-aboral; cette onde péristaltique, déclenchée par la contraction de la musculature longitudinale se poursuit par le jeu de fibres musculaires circulaires.

Ce sont les mouvements pendulaires de l'intestin isolé de lapin qui ont été enregistrés en utilisant la technique de MAGNUS (1904) (24) dont on trouvera la description dans la thèse de Mlle BARRAU (1940) (25).

Nous avons d'abord étudié l'action d'une solution sodique de frangula-émodyne dans l'alcool à 50° et ensuite celle de nos différents extraits fluides de feuilles et d'écorces d'Alaterne.

Voici les résultats obtenus et les conclusions qu'il est possible d'en tirer.

RÉSULTATS :

1° Action de la solution de frangula-émodyne.

La solution de frangula-émodyne a été faite dans l'alcool à 50° afin de nous rapprocher, dans la mesure du possible, des conditions expérimentales des extraits fluides. La frangula-émodyne étant beaucoup plus soluble dans ce solvant en milieu alcalin nous avons opéré en milieu sodique à $pH = 11,6$ de façon à préparer une solution relativement concentrée (20 g °/100).

Déjà une dose de 0 cm³ 1 de cette solution, soit 2 mg de frangula-émodyne dans 100 cm³ de liquide de TYRODE (concentration 2/100.000) provoque une chute de tonus et une diminution très nette de l'amplitude des contractions longitudinales de l'intestin isolé de lapin.

A une dose plus élevée : 0 cm³ 2 de solution, soit 4 mg de frangula-émodyne (concentration 4/100.000), on obtient une paralysie complète des mouvements pendulaires de l'intestin et cela en 3 à 4 minutes environ (Planche N° 9).

Ces résultats nous permettent de vérifier à la suite d'autres auteurs, et en particulier de Mlle VIGO (1943) (26) l'action inhibitrice de la frangula-émodyne sur la contraction de la musculature longitudinale de l'intestin isolé de lapin.

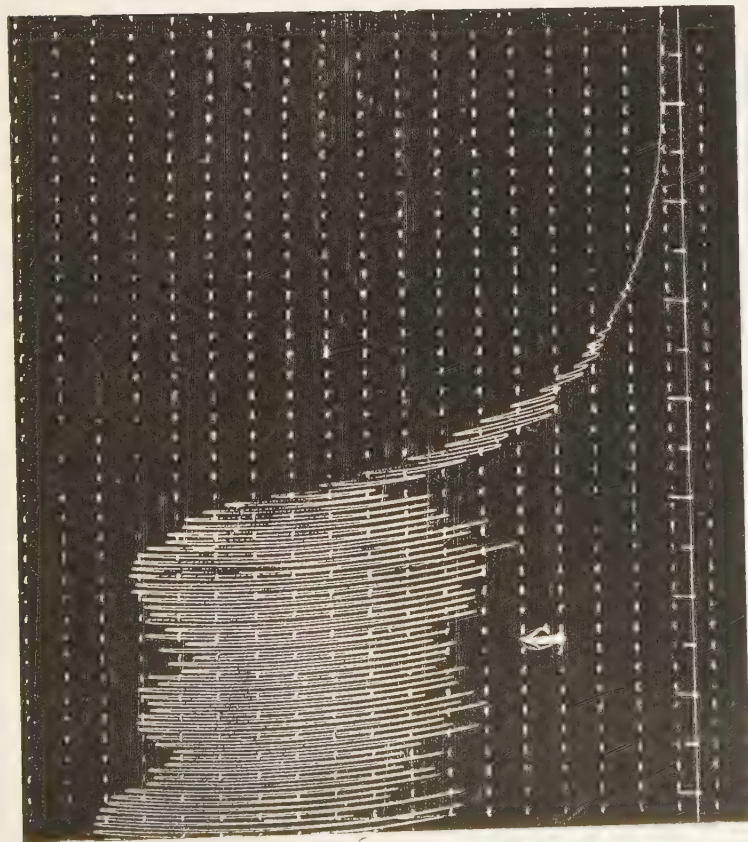


Planche N° 9
 SOLUTION DE FRANGULA-ÉMODINE, de $pH = 11,6$
 Action de $0\text{ cm}^3\text{ }^2$, soit 4 mg de frangula-émordine

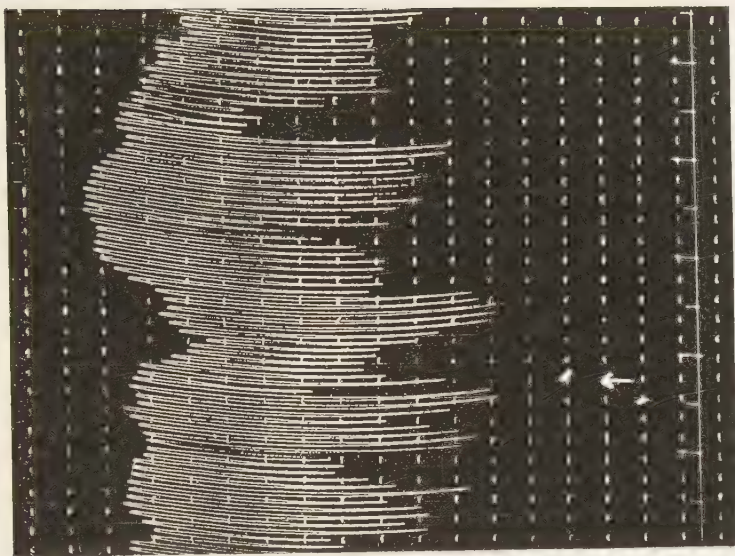


Planche N° 10
 ALCOOL A 50°, de $pH = 11,6$
 Action de $0\text{ cm}^3\text{ }^2$

Bien entendu nous avons vérifié que, dans les mêmes conditions expérimentales, une même dose d'alcool à 50°, de même pH était sans action (Planche N° 10). De plus nous avons mesuré le pH de notre liquide de TYRODE, avant et après addition de la solution sodique; les pH étaient respectivement de 7,9 et de 8. Une si faible variation ne pouvait évidemment avoir une influence importante sur les contractions de l'intestin.

Nous avons expérimenté ensuite 8 extraits d'Alaterne, 4 préparés à partir de feuilles, stabilisées ou non, et 4 à partir d'écorces, les unes stabilisées, les autres séchées à l'ombre avec comme solvant tantôt l'alcool à 50°, tantôt l'alcool à 70°.

2° Action des extraits fluides de feuilles.

EXTRAITS DE FEUILLES NON STABILISÉES

a) *Extrait, alcool à 50°*. — Les doses essayées pour cet extrait varient de 0 cm³ 2 à 0 cm³ 9. Nous avons commencé par les doses les plus faibles en augmentant progressivement jusqu'à obtenir la paralysie complète des mouvements de l'intestin. Avec 0 cm³ 2 l'amplitude des contractions et le tonus subissent une légère diminution. Cette diminution va en s'accroissant et on obtient l'arrêt complet en 4 minutes pour 0 cm³ 8, soit 49 mg d'oxyméthylanthraquinones exprimés en frangula-émodyne (Planche N° 11). Une dose plus élevée, 0 cm³ 9 par exemple, donne un arrêt plus rapide et une chute de tonus plus accusée.

b) *Extrait, alcool à 70°*. — Ici une dose de 0 cm³ 1 provoque l'arrêt rapide des mouvements pendulaires de l'intestin. Il a donc fallu, pour continuer notre expérimentation, diluer cet extrait. Cette dilution a été effectuée avec l'alcool à 70° et non pas avec du sérum physiologique; nous nous trouvons ainsi dans des conditions expérimentales sensiblement identiques à celles des autres extraits.

De nombreuses expériences nous ont montré que la quantité d'oxyméthylanthraquinones, exprimés en frangula-émodyne, nécessaire pour déterminer l'arrêt était de 4 mg 65, ce qui correspond à 0 cm³ 075 d'extrait non dilué. (Planche N° 12.)

Un nouvel extrait préparé au laboratoire nous a fourni exactement le même résultat.

L'arrêt des mouvements de l'intestin est donc obtenu ici avec une dose d'extrait dix fois plus faible que précédemment.

EXTRAITS DE FEUILLES STABILISÉES

a) *Extrait, alcool à 50°*. — Là encore l'extrait a été expérimenté de 1/10 en 1/10 de cm³, depuis 0 cm³ 1 jusqu'à la dose provoquant la paralysie complète entre 3 et 4 minutes.

Nous constatons à nouveau une chute de tonus et une diminution de l'amplitude qui s'accroissent au fur et à mesure que la dose d'extrait augmente. La paralysie est obtenue en 3 minutes à la dose de 0 cm³ 7, soit pour 43 mg d'oxyméthylanthraquinones exprimés en frangula-émodyne.

Il est à noter que cet extrait stabilisé se mélange parfaitement et rapidement au liquide de TYRODE, aussi observe-t-on une progression régulière dans l'action des doses croissantes de cet extrait ainsi qu'en témoignent les Planches N° 13, 14, 15, 16, 17, 18, et 19. Cette progression est naturellement en rapport avec les quantités d'oxyméthylanthraquinones contenues dans les doses expérimentées.

Ce résultat est intéressant car il montre que, surtout pour les extraits d'organes stabilisés, la technique de l'enregistrement des mouvements pendulaires de l'intestin isolé de lapin serait susceptible *pour un extrait donné*, de fournir des renseignements intéressants sur sa richesse en principes actifs.

b) *Extrait, alcool à 70°*. — L'extrait de feuilles stabilisées préparé avec de l'alcool à 70° fournit des résultats très proches de ceux obtenus pour l'extrait précédent. On constate toujours l'action inhibitrice sur les contractions de la musculature longitudinale et l'arrêt se produit ici lors de l'addition

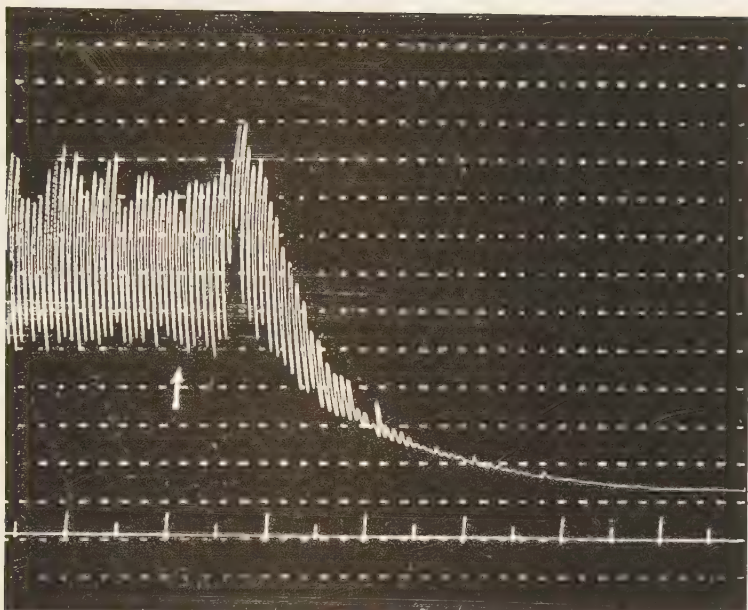


Planche N° 11

EXTRAIT DE FEUILLES SÉCHÉES A L'OMBRE (A.L.C. 50°)
Action de $0\text{ cm}^3\ 8$, soit 49 mg d'oxyméthylanthraquinones
(en frangula-émودية)

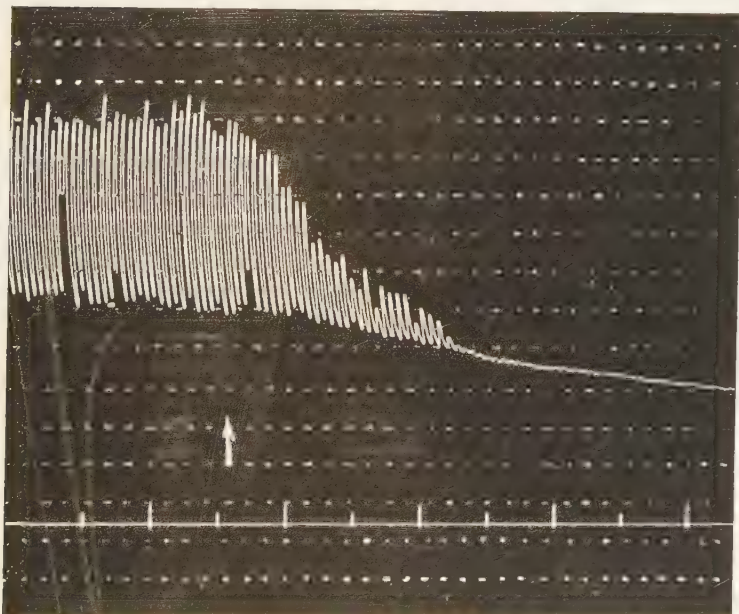


Planche N° 12

EXTRAIT DE FEUILLES SÉCHÉES A L'OMBRE (A.L.C. 70°)
Action de $0\text{ cm}^3\ 075$, soit 4 mg 65 d'oxyméthylanthraquinones
(en frangula-émودية)

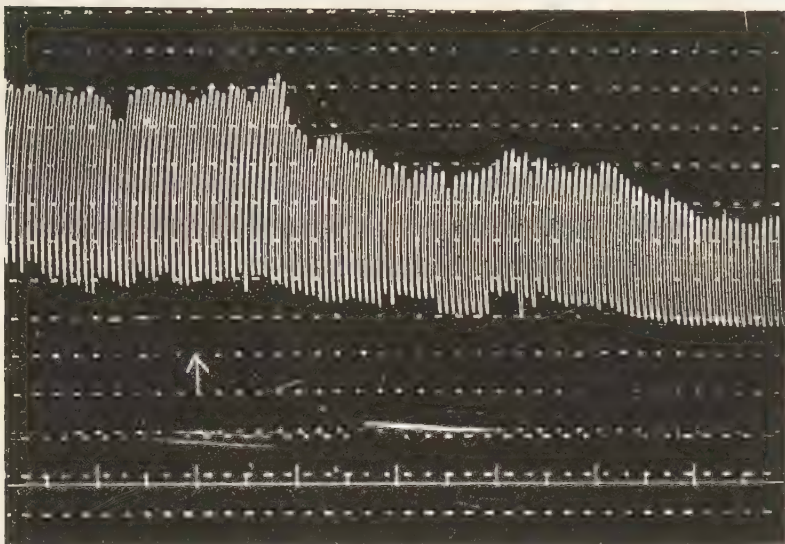


Planche N° 13
 EXTRAIT DE FEUILLES STABILISÉES (ALC. 50°)
 Action de 0 cm³ 7, soit 6 mg 2 d'oxyméthylanthraquinones
 (en frangula-émودية)

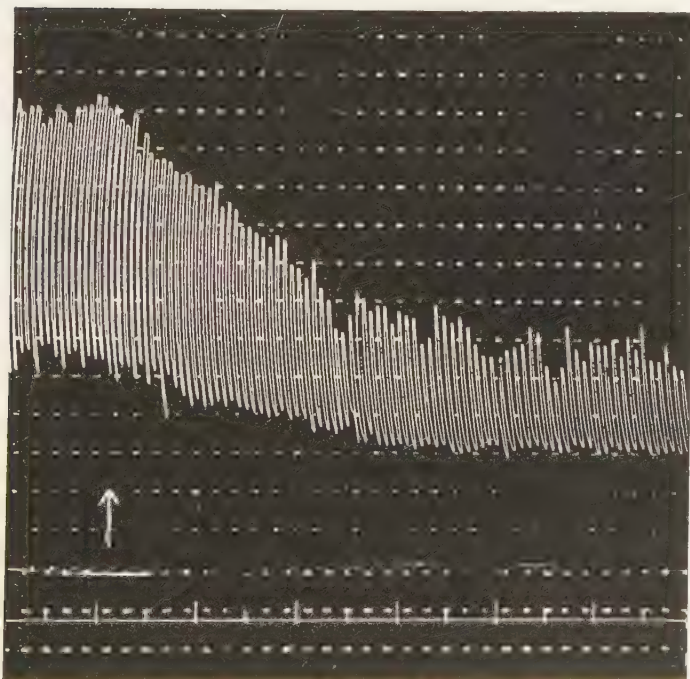


Planche N° 14
 EXTRAIT DE FEUILLES STABILISÉES (ALC. 50°)
 Action de 0 cm³ 2, soit 12 mg 4 d'oxyméthylanthraquinones
 (en frangula-émودية)

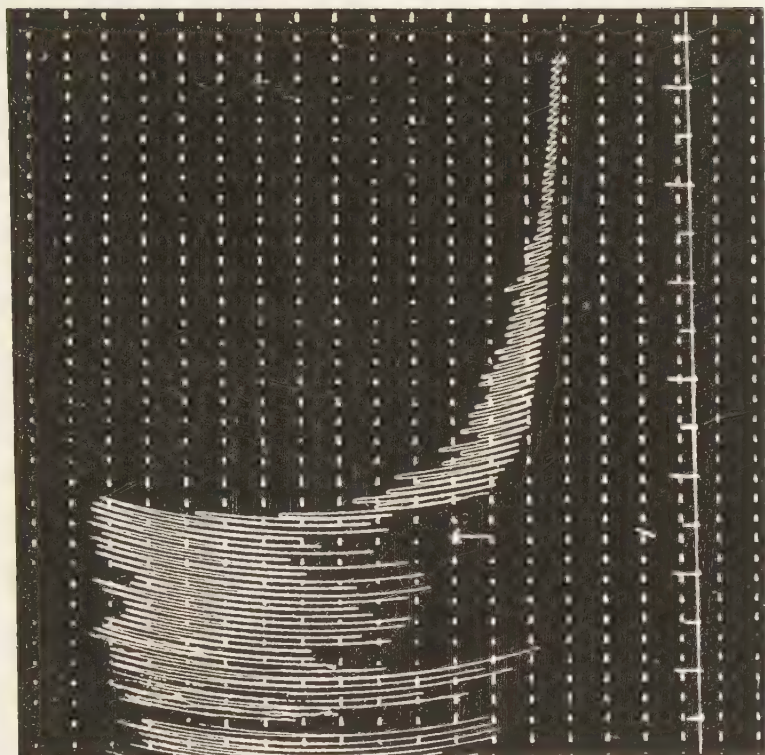


Planche N° 16

EXTRAIT DE FEUILLES STABILISÉES (ALC, 50°)

Action de 0 cm³ 4, soit 24 mg 8 d'oxyméthylanthraquinones
(en frangula-émordine)

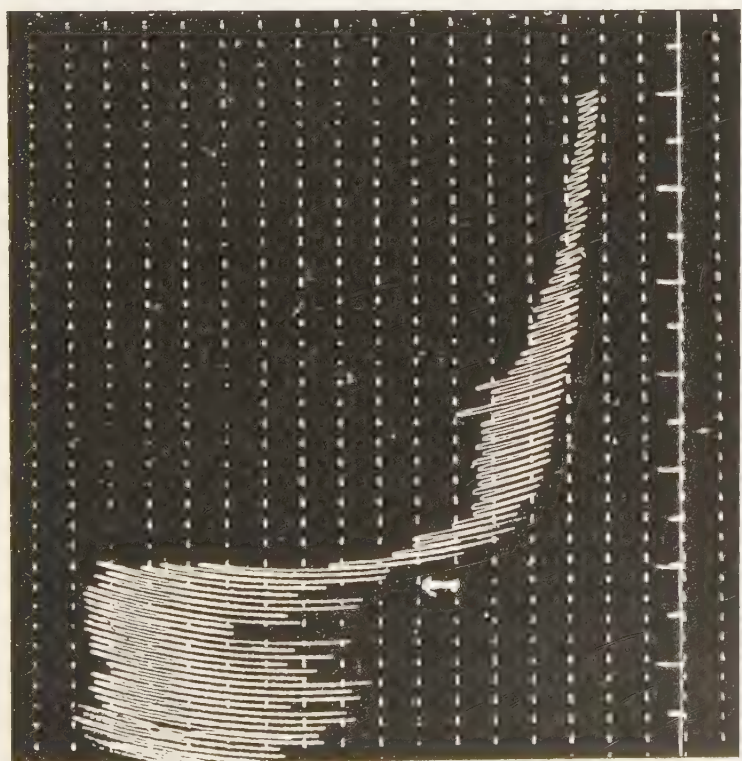


Planche N° 15

EXTRAIT DE FEUILLES STABILISÉES (ALC, 50°)

Action de 0 cm³ 3, soit 18 mg 6 d'oxyméthylanthraquinones
(en frangula-émordine)

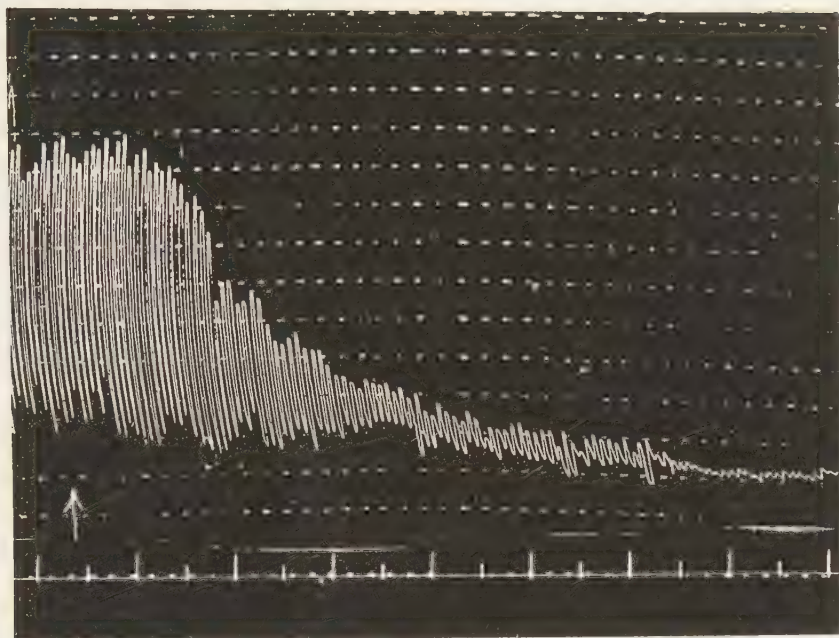


Planche N° 17

EXTRAIT DE FEUILLES STABILISÉES (ALC. 50°)
Action de 0 cm³ 5, soit 31 mg d'oxyméthylanthraquinones
(en frangula-émordine)

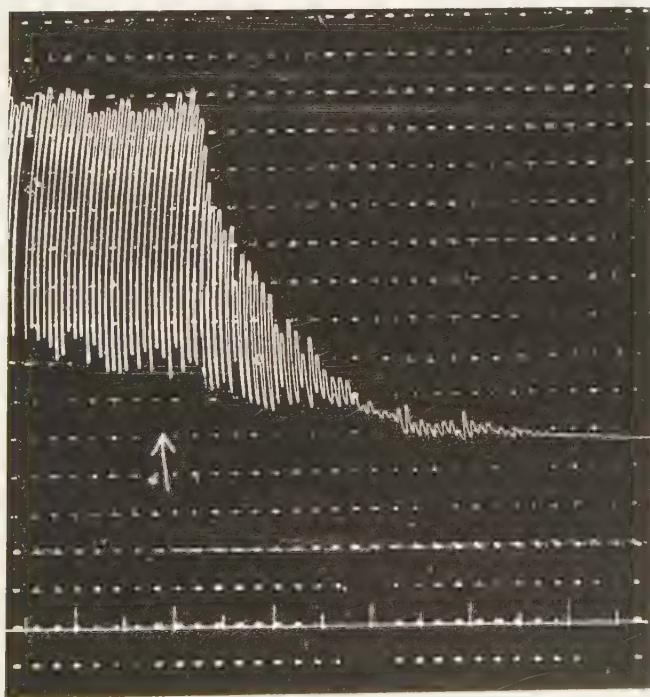


Planche N° 18

EXTRAIT DE FEUILLES STABILISÉES (ALC. 50°)
Action de 0 cm³ 6, soit 37 mg 2 d'oxyméthylanthraquinones
(en frangula-émordine)

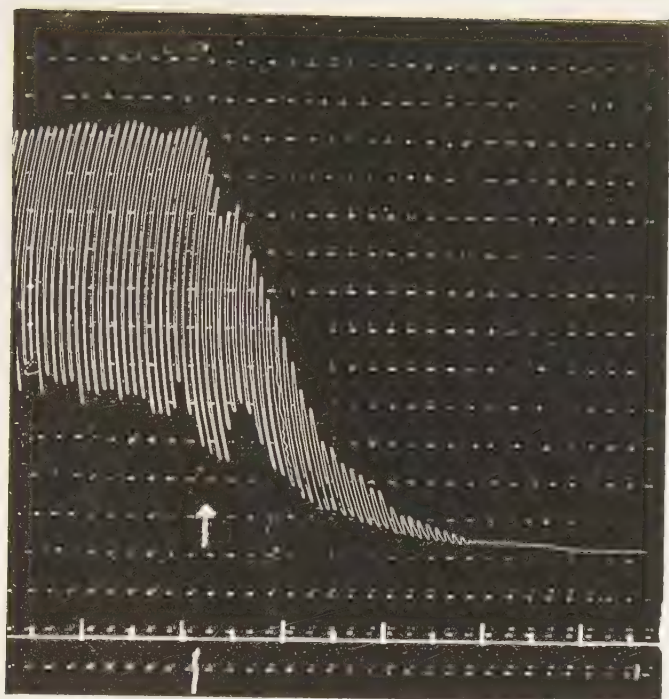


Planche N° 19
 EXTRAIT DE FEUILLES STABILISÉES (A.L.C. 50°)
 Action de 0 cm³ 7, soit 43 mg 4 d'oxyméthylanthraquinones
 (en frangula-émودية)

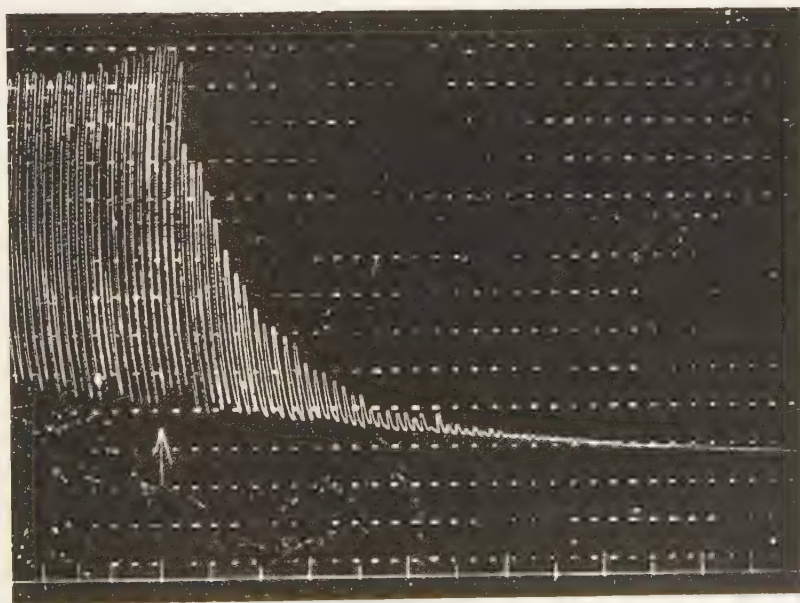


Planche N° 20
 EXTRAIT DE FEUILLES STABILISÉES (A.L.C. 70°)
 Action de 0 cm³ 75, soit 46 mg 9 d'oxyméthylanthraquinones
 (en frangula-émودية)

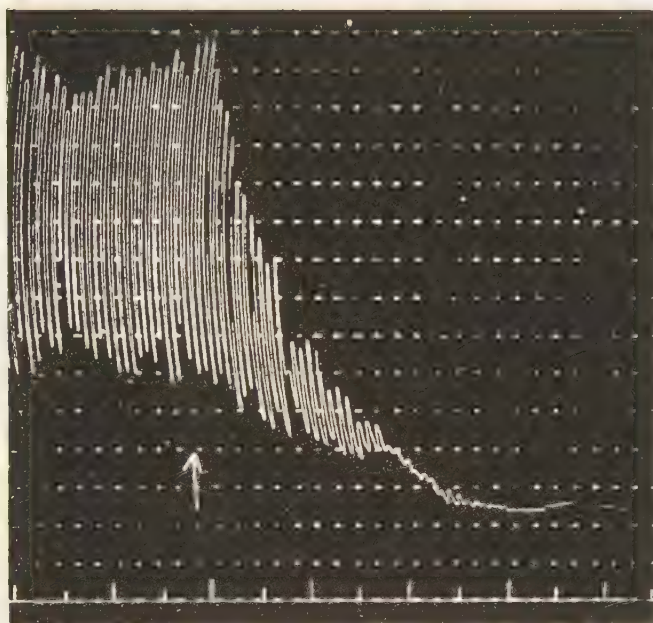


Planche N° 21

EXTRAIT D'ÉCORCES SÉCHÉES A L'OMBRE (A.L.C. 50°)
Action de 0 cm³ 8, soit 34 mg 6 d'oxyméthylanthraquinones
(en frangula-émodyne)

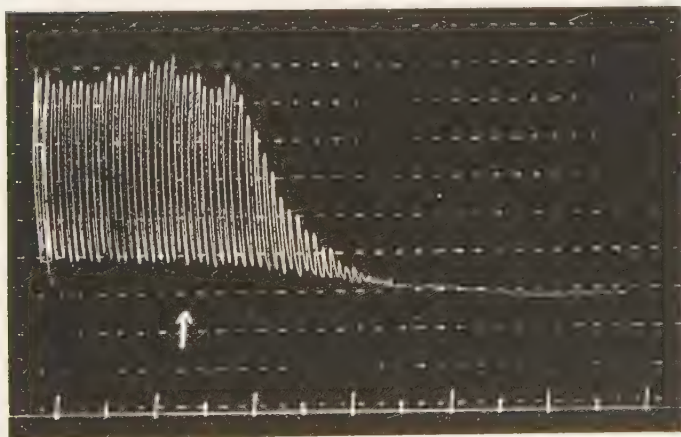


Planche N° 22

EXTRAIT D'ÉCORCES SÉCHÉES A L'OMBRE (A.L.C. 70°)
Action de 0 cm³ 7, soit 33 mg 6 d'oxyméthylanthraquinones
(en frangula-émodyne)

de 0 cm³ 75 d'extrait aux 100 cm³ de TYRODE, soit pour une dose de 46 mg 9 d'oxyméthylanthraquinones exprimés en frangula-émordine. (Planche N° 20.)

Il est à remarquer toutefois que cet arrêt est obtenu avec une dose d'oxyméthylanthraquinones beaucoup plus élevée dans le cas présent, qu'avec l'extrait alcool à 70° préparé avec des feuilles séchées à l'ombre.

L'hypothèse la plus vraisemblable pour expliquer l'anomalie constatée plus haut devient dès lors la suivante : il s'est formé au cours de la dessiccation, un produit d'oxydation toxique pour la musculature intestinale, principe soluble dans l'alcool à 70° et insoluble dans l'alcool à 50°.

3° Action des extraits fluides d'écorces.

Nous avons étendu ensuite nos recherches aux extraits d'écorces préparés eux aussi avec l'alcool à 50° et l'alcool à 70°, à partir d'écorces séchées à l'ombre et d'écorces stabilisées.

EXTRAITS D'ÉCORCES NON STABILISÉES

a) *Extrait, alcool à 50°.* — En faisant agir des doses croissantes de ces extraits nous avons observé, exactement comme pour les préparations de feuilles, une diminution de l'amplitude des contractions de l'intestin et une chute de tonus. L'arrêt a été obtenu avec 0 cm³ 8 de cet extrait, ce qui correspond à 34 mg 6 d'oxyméthylanthraquinones exprimés en frangula-émordine. (Planche N° 21.)

b) *Extrait, alcool à 70°.* — Nous avons déterminé, comme pour la préparation alcoolique à 50°, l'action de diverses quantités de l'extrait préparé avec l'alcool à 70°. Nous avons obtenu l'arrêt avec 0 cm³ 7, soit 33 mg 6 d'oxyméthylanthraquinones exprimés en frangula-émordine.

Pour les extraits d'écorces, comme pour ceux de feuilles, l'arrêt de l'intestin est donc obtenu avec une quantité

d'oxyméthylantraquinones plus élevée pour l'alcool à 50° qu' pour l'alcool à 70°. (Planche N° 22.)

Toutefois il est à remarquer que la différence est ici moins nette; l'alcool à 70° n'a pas extrait les mêmes produits d'oxydation toxiques pour la musculature intestinale, ces produits n'existant sans doute pas dans les écorces de tiges, même après dessiccation.

EXTRAITS D'ÉCORCES STABILISÉES

a) *Extrait, alcool à 50°.* — Les doses successives essayées nous ont montré qu'il était nécessaire d'ajouter 1 cm³ 8, soit 73 mg 8 d'oxyméthylantraquinones exprimés en frangula-émordine, pour obtenir l'arrêt de l'intestin avec chute de tonus dans le temps donné. (Planche N° 23.)

Il nous a donc fallu, dans le cas présent, une quantité environ deux fois plus forte qu'avec les autres préparations pour obtenir la même action sur l'intestin.

b) *Extrait, alcool à 70°.* — L'extrait d'écorces stabilisées préparé à partir d'alcool à 70° arrête les mouvements de l'intestin isolé à la dose de 1 cm³ 4, soit 59 mg 5 d'oxyméthylantraquinones exprimés en frangula-émordine. (Planche N° 24.)

Les préparations d'écorces stabilisées sont donc moins toxiques pour la musculature intestinale que celles obtenues à partir d'écorces séchées à l'ombre. D'autre part, et ceci est vrai aussi bien pour les extraits d'écorces stabilisées que pour les extraits d'écorces non stabilisées, ce sont les préparations alcooliques à 70° qui ont le pouvoir inhibiteur le plus élevé.

En résumé les faits mis en évidence au cours de ces diverses expériences sont les suivants :

1° Les extraits fluides de *Rhamnus Alaternus*, tout comme les préparations de Cascara et de Bourdaine étudiées précédemment au Laboratoire de pharmacodynamie, provoquent

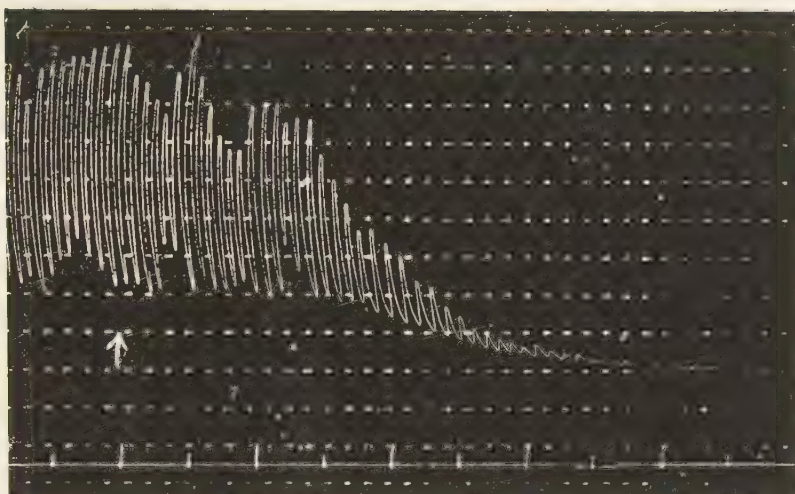


Planche N° 23

EXTRAIT D'ÉCORCES STABILISÉES (A.L.C. 50°)

Action de 1 cm³ 8, soit 73 mg 8 d'oxyméthylanthraquinones
(en frangula-émodyne)

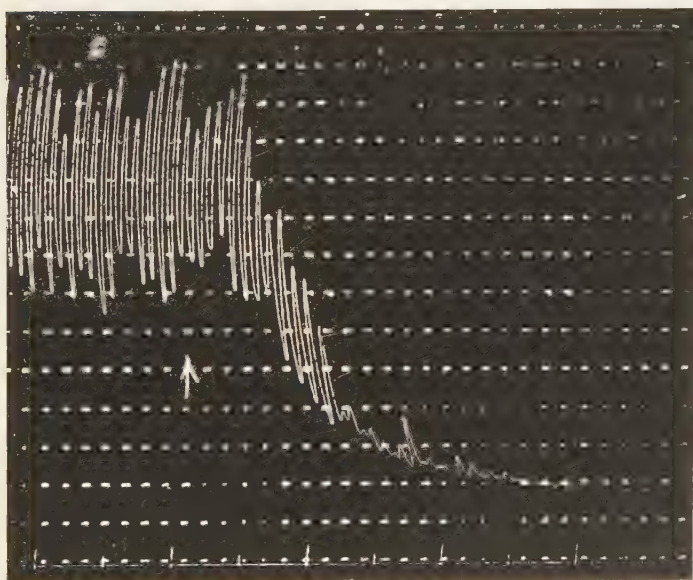


Planche N° 24

EXTRAIT D'ÉCORCES STABILISÉES (A.L.C. 50°)

Action de 1 cm³ 4, soit 59 mg 5 d'oxyméthylanthraquinones
(en frangula-émodyne)

une chute de tonus et une diminution de l'amplitude des mouvements pendulaires de l'intestin isolé de lapin. Lorsque la dose est suffisante on obtient la paralysie complète.

2° Cette action inhibitrice est plus marquée avec les préparations de feuilles qu'avec celles d'écorces (tableau n° 16).

3° Les extraits de plantes séchées à l'ombre sont plus toxiques pour la musculature intestinale que celles obtenues à partir de plantes stabilisées.

4° L'alcool à 70° semble avoir dissous des principes plus actifs sur l'intestin que ne le sont ceux extraits par l'alcool à 50°.

5° Enfin, il ressort de nos expériences qu'il n'y a pas concordance entre la paralysie de l'intestin et la quantité d'oxyméthylanthraquinones injectée.

Nous avons rassemblé ces divers résultats dans le tableau n° 16

TABLEAU N° 16

	Feuilles				Écorces			
	non stabilisées		stabilisées		non stabilisées		stabilisées	
Extraits	Alc. 50°	Alc. 70°	Alc. 50°	Alc. 70°	Alc. 50°	Alc. 70°	Alc. 50°	Alc. 70°
Doses d'extraits en cm ³ qui paralysent l'intestin	0,8	0,075	0,7	0,75	0,8	0,7	1,8	1,4
Teneurenoxy-méthylanthraquinones correspondante en mg....	49	4,65	43	46,9	34,6	33,6	73,8	59,5

Ces derniers résultats sont donc en accord avec ceux déjà trouvés par Mlles S. VERNON (1942) (27) et J. VIGO (1943) (26), pour le Cascara et la Bourdaine. Cet ensemble de recherches, portant sur trois drogues à oxyméthylanthraquinones, permet donc de généraliser les résultats des auteurs précédents et d'indiquer que, malgré une action à des concentrations très faibles de la frangula-émodyne, *la technique de l'enregistrement des mouvements pendulaires de l'intestin isolé de lapin ne saurait être retenue comme méthode de dosage physiologique des purgatifs anthraquinoniques.*

Ce résultat n'est d'ailleurs pas tellement surprenant si l'on songe combien la composition de ces extraits est complexe, puisque à côté des oxyméthylanthraquinones, nous trouvons des tannins, des produits d'oxydation, des sels de calcium et de potassium, etc.

Toutefois, il est à noter que, si la méthode de l'intestin isolé ne fournit pas de résultats positifs lorsqu'on étudie des extraits de plantes différentes ou encore obtenus avec des solvants variables, *par contre, pour un extrait fluide donné, les résultats sont proportionnels aux taux d'oxyméthylanthraquinones.*

II. Action sur l'intestin de chien « in situ »

Ne pouvant retenir la méthode de l'intestin isolé de lapin comme procédé de dosage des purgatifs anthraquinoniques, il était normal de songer à l'enregistrement des mouvements de l'intestin « in situ », du chien par exemple. Or cette étude a déjà été faite par Mlle VIGO (1943) (26), qui, à propos de la Bourdaine, n'a pu trouver en aucun cas un rapport entre l'intensité de l'action passagère, observée quelquefois sur l'intestin « in situ », et la quantité d'oxyméthylanthraquinones contenues dans les préparations injectées. Il en a été de même pour nous, avec les extraits fluides d'Alaterne, et nos expériences nous ont montré que ce procédé, là encore, doit être abandonné.

CHAPITRE CINQUIÈME

RECHERCHES PHARMACODYNAMIQUES ACTION PURGATIVE

Après avoir étudié l'action sur la circulation des extraits fluides d'Alaterne il nous restait à déterminer leur pouvoir purgatif respectif de façon à préciser la forme la plus active.

Nos essais ont porté d'abord sur des animaux, et nous avons utilisé la méthode de purgation des rats blancs, mise au point au laboratoire par Mme ROCICCIOLI (28) à qui elle a fourni d'excellents résultats, en particulier pour les purgatifs drastiques. Nos expériences se sont ensuite étendues à l'homme.

I. Action purgative sur le rat blanc

Rappelons brièvement le principe de cette méthode : des rats répartis en différents lots, d'au moins trois animaux, sont soumis au jeûne la veille de la purgation. Le lendemain, on leur fait ingérer, à l'aide d'une sonde stomacale, des doses croissantes d'un mélange d'extrait et de gélobarine, et l'on détermine la *dose purgative*, c'est-à-dire la plus petite quantité du produit qui procure une purgation nette en un temps donné. Nous avons arbitrairement fixé ce temps à 6-7 heures après l'ingestion, en raison de l'action tardive des drogues à oxyméthylanthraquinones. L'effet purgatif est jugé comme étant positif lorsqu'on obtient une selle franchement molle et d'aspect grisâtre par suite de la présence de gélobarine.

RÉSULTATS :

1^o Action des extraits fluides de feuilles

EXTRAITS DE FEUILLES NON STABILISÉES

Dans une première série d'expériences des doses croissantes d'extraits, l'un préparé avec l'alcool à 50°, l'autre avec l'alcool à 70°, ont été administrées à différents lots de rats, depuis la dose de 0 g 50 jusqu'à 2 g 50. Aucun effet purgatif n'a été obtenu (tableau n^o 17).

TABLEAU N^o 17

	Extraits, alcool à 50°			
	Feuilles séchées à l'ombre			Feuilles stabilisées
	Extrait normal	Extrait privé d'alcool		Extrait normal
Doses administrées en g....	2,50	3	4	0,75
Effet obtenu	pas de purgation	légère purgation	purgation	purgation

	Extraits, alcool à 70°			
	Feuilles séchées à l'ombre			Feuilles stabilisées
	Extrait normal	Extrait privé d'alcool		Extrait normal
Doses administrées en g...	2,50	3	4	0,50
Effet obtenu	pas de purgation	légère purgation	purgation	purgation

Pour expérimenter des doses plus élevées il devenait indispensable d'éliminer l'action de l'alcool déjà nette à partir de 2 g, en particulier pour l'alcool à 70°.

Dans ce but nous avons réalisé une nouvelle série d'expériences, toujours sur des lots de rats blancs et dans les mêmes conditions expérimentales, mais en employant cette fois un extrait dont l'alcool avait été chassé au préalable par évaporation. Les résultats furent ensuite rapportés par le calcul au poids d'extrait fluide normal (tableau n° 17.).

Le tableau nous montre qu'une dose de 3 g d'extrait est nécessaire pour provoquer la purgation, et encore cette purgation est légère et n'a lieu que 7 heures après l'administration. Ce n'est qu'avec 4 g que l'on obtient un effet purgatif net; ceci est exact quel que soit le degré d'alcool utilisé pour préparer cet extrait.

EXTRAITS DE FEUILLES STABILISÉES

Les extraits de feuilles stabilisées se sont révélés beaucoup plus actifs que les précédents du point de vue purgatif. C'est ainsi que l'extrait de feuilles stabilisées préparé avec l'alcool à 50° provoque une purgation nette, chez le rat blanc, à la dose de 0 g. 75 (tableau n° 17).

Avec l'alcool à 70° comme solvant, l'action est encore plus grande puisqu'il ne nous a fallu que 0 g 50 pour obtenir le même effet purgatif.

Il ressort de ces essais de purgation chez le rat que les feuilles stabilisées sont plus actives du point de vue purgatif que les feuilles séchées à l'ombre. Ceci ne saurait nous surprendre. Nous avons vu en effet qu'il se produisait au cours de la dessiccation à l'ombre un dédoublement des complexes anthraquinoniques si bien que le taux des oxyméthylanthraquinones libres augmentait de façon importante. Or on sait que les oxyméthylanthraquinones combinés ont un pouvoir purgatif nettement plus élevé que celui des oxyméthylanthraquinones libres.

Enfin l'alcool à 70° permet d'obtenir des extraits plus actifs que ceux préparés avec l'alcool à 50°.

2° Action des extraits fluides d'écorces.

Nous avons répété les mêmes essais de purgation chez le rat blanc, en restant dans les mêmes conditions expérimentales, avec les extraits fluides d'écorces. Nous rappelons que nous avons à notre disposition des extraits fluides d'écorces séchées à l'ombre et des extraits d'écorces stabilisées. Certains de ces extraits étant préparés avec de l'alcool à 50°, les autres avec de l'alcool à 70°.

Dans une première série d'expériences nous avons administré des doses progressivement croissantes depuis 0 g 50 jusqu'à 2 g 50 d'extrait d'écorces séchées à l'ombre et d'extraits d'écorces stabilisées. Les résultats obtenus sont consignés dans le tableau n° 18.

TABLEAU N° 18

	Extraits, alcool à 50°			
	Écorces séchées à l'ombre		Écorces stabilisées	
	Extrait normal	Extrait privé d'alcool	Extrait normal	Extrait privé d'alcool
Doses administrées en g. . . .	2,50	3 4	2,50	3
Effet obtenu . . .	pas de purgation	pas de purgation	pas de purgation	légère purgation

	Extraits, alcool à 70°		
	Écorces séchées à l'ombre		Écorces stabilisées
	Extrait normal	Extrait privé d'alcool	Extrait normal
Doses administrées en g.....	2	3	2
Effet obtenu	pas de purgation	purgation	purgation

A ces doses (0 g 50 à 2 g 50) seul l'extrait d'écorces stabilisées préparé avec de l'alcool à 70° a produit un effet purgatif.

Pour expérimenter des doses plus élevées nous avons, là encore, éliminé l'alcool par évaporation. La purgation a été obtenue avec 3 g d'extrait d'écorces stabilisées, alcool à 50°.

Pour les extraits d'écorces séchées à l'ombre, les doses purgatives sont respectivement de 4 g avec l'alcool à 50° comme solvant et 3 g avec l'alcool à 70°.

Ainsi donc, pour les écorces, c'est encore un extrait d'organe stabilisé qui est le plus actif (extrait d'écorces stabilisées, alcool à 70°), mais il est à remarquer que, dans le cas présent, l'emploi de l'alcool à 70° est plus important pour l'efficacité des extraits fluides que la stabilisation.

II. Action purgative chez l'homme

Pour nous placer dans des conditions comparables, nous avons choisi dans la mesure du possible des sujets jeunes, de corpulence moyenne, en parfait état de santé.

Le produit dilué dans de l'eau a été administré le matin à jeun. Le sujet est resté en observation toute la journée.

De plus, en raison de l'emploi que nous avons déjà signalé du *Rhamnus Alaternus* comme hypotenseur, nous avons jugé utile de noter la pression artérielle 2 heures avant et 2 heures après l'administration du purgatif. L'appareil utilisé fut celui de VAQUEZ.

1^o Action des extraits fluides de feuilles.

Pour chacun des extraits les effets de trois doses furent successivement étudiés : 7 g 50, 10 g et 15 g. Voici le détail des observations.

Dose administrée : 7 g. 50.

EXTRAITS DE FEUILLES NON STABILISÉES.

Observation I.

Extrait fluide, alcool à 50°.

M. A. P., 20 ans. Poids : 70 kg.

Normalement une selle par jour; pas d'horaire fixe.

9 h. 30 T. A. : max. 12; min. 7.

9 h. 30 : administration de 7 g 50 d'extrait, alcool à 50°.

11 h. 30 T. A. : max. 11; min. 8.

Une selle; 15 h. Matières dures; selles normales.

Constatation particulière : néant.

Pas de colique, pas de gargouillement, pas de nausées.

Conclusion : *Aucun effet purgatif, pas d'action sur la pression artérielle.*

Observation II

Extrait fluide, alcool à 70°.

M. A. P., 20 ans. Poids : 70 kg.

Normalement une selle par jour; pas d'horaire fixe.

9 h. 30 T. A. : max. 11,5; min. 8.

9 h. 30 : administration de 7 g 50 d'extrait fluide alcoolique à 70°.

11 h. 30 T. A. : max. 12; min. 8.

Une selle à 18 h.; matières solides.

Constatations particulières : néant.

Conclusion : *Aucun effet purgatif. Pas d'action sur la pression artérielle.*

EXTRAITS DE FEUILLES STABILISÉES.

Observation III.

Extrait, alcool à 50°.

M. H. C., 20 ans. Poids : 65 kg.

Normalement une selle par jour dans la matinée.

9 h. 30 T. A. : max. 14; min. 8.

9 h. 30 : administration de 7 g 50 d'extrait fluide de feuilles stabilisées, alcool à 50°.

11 h. 30 : T. A. : max. 13; min. 8.

1^{re} selle : 16 h.; selles molles.

2^e selle : 20 h.; selles molles.

Constatations particulières : néant.

Conclusion : *Effet laxatif, mais pas de purgation. Légère diminution de la pression artérielle.*

Observation IV.

Extrait, alcool à 70°.

M. R. R., 20 ans. Poids : 65 kg.

Normalement une selle par jour.

9 h. 30 T. A. : max. 13; min. 9.

9 h. 30 : Administration de 7 g 50 d'extrait de feuilles stabilisées, alcool à 70°.

11 h. 30 T. A. : max. 13; min. 8.

Une selle à 16 h. Selles liquides. Besoin impérieux.

Constatactions particulières : néant.

Conclusion : *Léger effet purgatif. Peu d'action sur la pression artérielle.*

En résumé les résultats que nous avons obtenus chez l'homme par administration de 7 g 50 d'extrait fluide sont les suivants :

Extrait fluide, alcool à 50° : inactif.

Extrait fluide, alcool à 70° : inactif.

Extrait de feuilles stabilisées, alcool à 70° : légèrement purgatif.

Quant à la tension artérielle elle n'est que très peu influencée.

Dose administrée : 10 g.

EXTRAITS DE FEUILLES NON STABILISÉES.

Observation V.

Extrait, alcool à 50°.

M. M. V., 25 ans. Poids : 62 kg.

Normalement une selle par jour.

9 h. 30 T. A. : max. 13; min. 8.

9 h. 30 : Administration de 10 g d'extrait fluide de feuilles non stabilisées, alcool à 50°.

11 h. 30 T. A. : max. 13; min. 8.

Une selle à 18 h. comme d'habitude; matières molles.

Constatactions particulières : néant.

Conclusion : *Aucun pouvoir purgatif. Pas d'action sur la pression artérielle.*

Observation VI.

Extrait, alcool à 70°.

M. R. C., 30 ans. Poids : 68 kg.

Normalement une selle par jour, dans la matinée.

9 h. 30 T. A. : max. 14; min. 8.

9 h. 30 : Administration de 10 g d'extrait fluide de feuilles non stabilisées, alcool à 70°.

11 h. 30 T. A. : max. 13; min. 8.

Une selle à 12 h. comme d'habitude; matières molles.

Constatations particulières : néant.

Conclusion : *Aucun effet purgatif. Peu d'action sur la pression artérielle.*

EXTRAITS DE FEUILLES STABILISÉES.

Observation VII.

Extrait, alcool à 50°.

M. N. C., 20 ans. Poids : 67 kg.

Habituellement une selle par jour dans l'après-midi.

9 h. 30 T. A. : max. 12; min. 7.

9 h. 30 : Administration de 10 g d'extrait fluide de feuilles stabilisées, alcool à 50°.

11 h. 30 : T. A. : max. 12; min. 8.

Une selle à 15 h.; matières dures.

Constatations particuliers : néant.

Conclusion : *Aucun effet purgatif. Faibles variations de la pression artérielle.*

Observation VIII.

Extrait, alcool à 70°.

M. M. B., 39 ans. Poids : 65 kg.

Habituellement une selle par jour dans l'après-midi.

8 h. 30 : T. A. ; max. 14; min. 8.

8 h. 30 : Administration de 10 g d'extrait fluide de feuilles stabilisées, alcool à 70°.

10 h. 30 : T. A. : max. 13; min. 8.

1^{re} selle à 13 h. comme d'habitude; selles molles.

2^e selle à 18 h. ; liquide avec besoin impérieux.

3^e selle à 22 h. ; liquide avec besoin impérieux.

Constatations particulières : Les selles de 18 et 22 h. sont accompagnées, outre de l'impérieux besoin de déféquer, de coliques abdominales qui ont même contraint le malade à se coucher pendant une heure environ, à 18 heures.

Conclusions : *Effet purgatif net avec coliques. Légère diminution de la pression artérielle.*

Cette nouvelle série d'essais de purgation chez l'homme nous confirme ce que nous avons déjà observé avec une dose plus faible : ce sont les feuilles stabilisées qui se montrent les plus actives du point de vue purgatif.

D'autre part l'extrait de feuilles stabilisées préparé avec l'alcool à 70° a des propriétés purgatives plus marquées que l'extrait de feuilles stabilisées obtenu avec l'alcool à 50°.

Dose administrée : 15 g.

EXTRAITS DE FEUILLES NON STABILISÉES.

Observation IX.

Extrait, alcool à 50°.

M. R. G., 20 ans, en bonne santé. Poids : 59 kg.

Habituellement une selle par jour, le matin.

8 h. 30 T. A. : max. 12 ; min. 7.

8 h. 30 : Administration de 15 g d'extrait, alcool à 50°.

10 h. 30 T. A. : max. 11,5 ; min. 7.

1^{re} selle à 14 h. 30 : besoin impérieux ; selles normales.

2^e selle à 18 h. : besoin impérieux ; matières molles.

3^e selle le lendemain comme d'habitude.

Constatations particulières : néant.

Conclusion : *Effet purgatif net.*

Observation X.

Extrait, alcool à 70°.

M. V. A., 21 ans, en bonne santé. Poids : 61 kg.

Habituellement une selle quotidienne, le matin.

8 h. T. A. : max. 13; min. 8.

8 h. : Administration de 15 g d'extrait, alcool à 70°.

10 h. T. A. : max. 13; min. 8.

1^{re} selle à 12 heures : selles normales.

2^e selle à 19 heures : besoin impérieux, selles liquides.

3^e selle à 20 heures : besoin impérieux, selles liquides.

Le lendemain, dans la matinée : selles normales.

Constatations particulières : Vers 16 h. nombreux gargouillements abdominaux, coliques assez fortes qui ont duré jusqu'à la selle de 20 heures. Pas de nausées, appétit conservé.

Conclusion : *Purgation, accompagnée de coliques. Pas d'action sur la pression artérielle.*

EXTRAIT DE FEUILLES STABILISÉES.

Observation XI.

Extrait, alcool à 50°.

M. V. R., 20 ans, en bonne santé. Poids : 66 kg.

Habituellement une selle par jour dans l'après-midi.

8 h. : T. A. : max. 14; min. 9.

8 h. : administration de 15 g d'extrait de feuilles stabilisées, alcool à 50°.

10 h. T. A. : max. 13; min. 9.

1^{re} selle à 12 h. : besoin impérieux; selles normales.

2^e selle à 14 h. 30 : besoin encore plus impérieux; matières molles.

3^e selle à 17 h. 30 : besoin impérieux; selles molles.

4^e selle à 20 h. : matières molles.

Aucune selle le lendemain. Le surlendemain : deux selles normales.

Constatations particulières : néant.

Conclusion : *Effet purgatif net, sans coliques. Très légère. action sur la pression artérielle.*

Les effets observés par administration de 15 g d'extrait sont du même ordre que les précédents.

De cet ensemble d'essais de purgation effectués chez l'homme, avec les extraits fluides de feuilles, nous pouvons donc conclure à la *supériorité des feuilles stabilisées, et à celle de l'alcool à 70°*. Il est à noter toutefois que les extraits préparés avec de l'alcool à 70° provoquent de légères coliques ce qui n'est pas le cas avec l'alcool à 50°.

Nous n'avons pas essayé l'extrait fluide de feuilles stabilisées, obtenu avec l'alcool à 70°, ayant eu déjà une forte purgation à la dose de 10 g.

Quant à l'action sur la pression artérielle, elle se manifeste parfois par une légère hypotension, mais le phénomène est toujours faible et souvent inconstant.

2° Action des extraits fluides d'écorces.

Dans le cas présent les expériences sur le rat précédemment décrites nous ayant montré la moins grande efficacité, du point de vue purgatif, des extraits fluides d'écorces par rapport aux extraits fluides de feuilles, la dose administrée chez l'homme fut d'emblée de 15 g. Le détail des observations est le suivant :

Dose administrée : 15 g.

EXTRAITS D'ÉCORCES NON STABILISÉES.

Observation XII

Extrait, alcool à 50°.

M. N. D. Bon état général. Poids : 61 kg.

Habituellement une selle quotidienne par jour le matin.

8 h. : T. A. : max. 13; min. 8.

8 h. : administration de 15 g d'extrait; alcool à 50°.

10 h. T. A. : max. 13; min. 8.

Une selle le lendemain matin.

Constatactions particulières : néant.

Conclusion : *Aucun effet purgatif. Aucune action sur la pression artérielle.*

Observation XIII.

Extrait, alcool à 70°.

M. M. D., 20 ans. En bonne santé.

Habituellement une selle quotidienne dans l'après-midi.

8 h. T. A. : max. 12; min. 7.

8 h. : administration de 15 g d'extrait, alcool à 70°.

10 h. T. A. : max. 11; min. 7.

Aucune selle ce jour-là.

Constatactions particulières : Pas de coliques. Pas de gargouillements.

Conclusion : *Aucun effet purgatif. Légère diminution de la pression maxima.*

EXTRAITS D'ÉCORCES STABILISÉES.

Observation XIV.

Extrait, alcool à 50°.

M. B. 20 ans. Ictère guéri.

Habituellement une selle quotidienne vers 14 heures.

8 h. T. A. : max. 14; min. 8.

8 heures : administration de 15 g d'extrait d'écorces stabilisées, alcool à 50°.

10 h. T. A. : max. 14; min. 7.

1^{re} selle vers 14 heures comme d'habitude.

2^e selle le lendemain vers la même heure.

Conclusion : *Aucun effet purgatif. Légère diminution de la pression minima.*

Observation XV.

Extrait, alcool à 70°.

M. T., 20 ans. Goître discret.

Habituellement une selle quotidienne vers 13 heures.

8 h. T. A. : max. 13; min. 8.

8 heures : administration de 15 g d'extrait d'écorces stabilisées, alcool 70°.

10 h. T. A. : max. 13; min. 7.

Une selle vers 13 heures comme d'habitude.

Une selle vers 20 heures; léger besoin, selles molles.

Constatations particulières : toujours pas de coliques ni de gargouillements.

Conclusion : *Effet laxatif, mais pas d'action purgative. Légère diminution de la pression artérielle minima.*

En résumé : Tous ces essais de purgation chez l'homme fournissent des données comparables à l'expérimentation sur le rat blanc. Les points qui ont été mis en évidence sont les suivants :

1° *Du point de vue purgatif, plus grande efficacité des extraits d'organes stabilisés.*

2° *Supériorité des feuilles sur les écorces.*

- 3° L'alcool à 70° permet une meilleure extraction des principes purgatifs. Toutefois avec ce solvant on note quelques coliques.
- 4° Avec l'alcool à 50°, on n'a pas, en général, de coliques, mais le pouvoir purgatif est nettement plus faible.
- 5° La dose purgative, chez l'homme, est environ 20 fois celle qui est active chez le rat blanc.
- 6° Quel que soit l'organe utilisé, qu'il soit stabilisé ou desséché à l'ombre, que l'on emploie l'alcool à 50° ou à 70°, l'action des extraits fluides d'Alaterne sur la circulation chez l'homme est faible, du moins aux doses expérimentées. Lorsqu'elle se produit elle se manifeste par une légère hypotension.

Lieu et mécanisme de l'action purgative.

Enfin, voulant préciser le lieu et le mécanisme d'action des extraits d'Alaterne sur le tube digestif de l'homme, nous avons dans un premier temps, déterminé le transit normal chez un sujet sain, en lui administrant un repas baryté et en suivant radiographiquement la progression de ce repas.

Quelques jours après, le même sujet a été remis en observation, mais cette fois, il a reçu en même temps que le repas baryté 10 grammes d'extrait de feuilles stabilisées préparé à partir d'alcool à 70°. L'examen radiographique nous a montré que le transit n'était pas modifié au niveau de l'intestin grêle, par contre il a été accéléré dans le gros intestin.

Le Rh. Alaternus semble par conséquent entrer dans le cadre des purgatifs anthraquinoniques.

Nos résultats à ce sujet sont différents de ceux obtenus par BUNDY (1897) (29) et ROMANS (1912) (30), selon lesquels le tube digestif entier serait touché. Mais nous confirmons avec MAGNUS (1907) (31) que l'action des purgatifs anthraquinoniques s'exerce uniquement sur le gros intestin.

TABLEAU N° 19

	ACTION PURGATIVE CHEZ LE RAT				ACTION PURGATIVE CHEZ L'HOMME		
	0,50	0,75	3	4	7,50	10	15
Extrait de feuilles, alcool 50°	—	—	+	+	—	—	+
Extrait de feuilles, alcool 70°	—	—	+	+	—	—	+
Extrait de feuilles stabilisées, alcool 50°	—	+			—	—	+
Extrait de feuilles stabilisées, alcool 70°	+				—	+	
Extrait d'écorces, alcool 50°	—	—	—	+			—
Extrait d'écorces, alcool 70°	—	—	+				—
Extrait d'écorces stabilisées, alcool 50°	—	—	—	+			—
Extrait d'écorces stabilisées, alcool 70°	—	+					+

CONCLUSIONS

Le *Rhamnus Alaternus* L., arbrisseau à feuilles persistantes, très polymorphe, est relativement abondant dans la région languedocienne où on le rencontre indifféremment sur terrain calcaire et sur terrain siliceux. C'est dans l'association à Chênes verts (*Quercetum ilicis*) qu'il est le plus fréquent, mais on le trouve également dans l'association à chênes kermès (*Quercetum cocciferae*) et dans celle à *Brachypodium* (*Brachypodium ramosi*).

La détermination des variations saisonnières de la pression osmotique et de la substance sèche nous ont montré la mauvaise adaptation de l'Alaterne aux conditions de vie du *Quercetum cocciferae* ; c'est vraisemblablement dans l'association *Quercetum ilicis*, c'est-à-dire à l'ombre et sur un sol profond qu'il possède son optimum de végétation.

La sensibilité de cette espèce aux conditions micro-climatiques et édaphiques pourrait expliquer son polymorphisme.

Étudiant la richesse en principes actifs du *Rhamnus Alaternus*, nous avons constaté que ce sont les écorces de racines qui contiennent le plus de composés anthraquinoniques ; puis viennent les feuilles et enfin les écorces de tiges ; mais la récolte des écorces de racines, dans un but pharmaceutique présenterait l'inconvénient d'entraîner la mort du végétal, celle des feuilles au contraire pourrait s'effectuer pendant plusieurs années. C'est au mois d'octobre qu'il conviendrait de pratiquer cette récolte ; à cette époque

en effet, la teneur des feuilles en principes actifs atteint son maximum.

La nature du terrain, siliceux ou calcaire, ne paraît pas avoir une très grande influence sur la richesse en principes actifs.

Du *point de vue galénique*, quel que soit l'organe étudié, feuilles ou écorces de tiges, que ces organes soient stabilisés ou non, l'alcool à 50° extrait dans tous les cas une plus grande quantité de principes que l'alcool à 70°; les valeurs du poids spécifique, de l'extrait sec et le pourcentage des cendres sont, en effet, toujours plus élevés avec l'alcool à 50°.

Toutefois ces deux solvants n'extraient pas du végétal les mêmes substances, car les quantités de matières précipitées par l'addition d'eau aux extraits et celles précipitées par addition d'alcool à 95° sont nettement différentes suivant la nature du solvant.

Et si l'on dose les oxyméthylanthraquinones on s'aperçoit que ce sont les extraits préparés avec de l'alcool à 70° qui sont les plus riches en principes actifs. En outre, le taux d'extraction qui varie entre 78 et 81 % fournit les chiffres les plus élevés avec les extraits stabilisés.

De plus, il n'existe que très peu d'oxyméthylanthraquinones libres dans les organes stabilisés : il est certain qu'ils prennent naissance en quantités relativement importantes au cours de la dessiccation.

Le même fait est observé avec les dosages effectués sur les extraits fluides; toutefois il est à remarquer ici que l'hydrolyse des oxyméthylanthraquinones combinés se produit partiellement, bien que l'évaporation des liquides extractifs soit réalisée sous pression réduite. Cette hydrolyse est surtout sensible avec l'alcool à 50° comme véhicule.

Du *point de vue pharmacodynamique*, l'action sur la circulation des extraits fluides de feuilles et d'écorces, stabilisées et non stabilisées, se traduit toujours par une chute de la pression carotidienne, par de la bradycardie, accompagnée

d'une diminution passagère de l'amplitude des mouvements du ventricule et surtout de l'oreillette, et enfin par de la vasoconstriction rénale. Tous ces symptômes, bien entendu, varient d'intensité et présentent certaines modalités suivant l'extrait étudié. Fréquemment, ils sont suivis de phénomènes de compensation puis, si la dose n'est pas trop élevée, tout redevient normal.

Nous avons montré que l'action sur l'appareil circulatoire n'est pas due aux substances minérales contenues dans les extraits fluides, et que d'autre part il ne s'agissait pas d'un phénomène de sympathicolyse.

Sur le tube digestif, les extraits d'Alaterne provoquent une chute de tonus et une diminution de l'amplitude des mouvements pendulaires de l'intestin isolé de lapin; si la dose est suffisante, on arrive à la paralysie complète.

Cette action inhibitrice est plus marquée avec les préparations de feuilles qu'avec celles d'écorces, avec les extraits d'organes séchés à l'ombre qu'avec ceux d'organes stabilisés, avec les extraits préparés avec de l'alcool à 70° qu'avec ceux ayant l'alcool à 50° comme véhicule.

D'autre part, ce n'est que pour un même extrait fluide obtenu dans des conditions bien déterminées que l'on trouve une relation constante entre l'arrêt des mouvements pendulaires de l'intestin isolé et la quantité d'oxyméthylanthraquinones injectée; cette relation varie donc suivant le mode de préparation de l'extrait. Une telle technique ne saurait, en vérité, être retenue comme dosage physiologique, les résultats obtenus variant avec les conditions différentes de préparation des extraits.

Les essais de purgation que nous avons effectués d'abord au laboratoire sur le rat blanc, ensuite à l'hôpital sur l'homme, nous ont montré l'efficacité plus grande des extraits d'organes stabilisés, la supériorité des feuilles sur les écorces et celle des extraits préparés avec de l'alcool à 70° sur ceux préparés avec de l'alcool à 50°. Il nous semble bien démontré que

c'est l'extrait de feuilles stabilisées préparé avec de l'alcool à 70° qui donne les meilleurs résultats ; déjà à la dose de 7 g 50 et surtout à la dose de 10 g il procure une bonne purgation. Cette dose est vingt fois supérieure à celle qui purge le rat blanc.

Les extraits d'écorces de tiges sont nettement moins actifs.

En définitive, sur la circulation, l'Alaterne provoque une hypotension passagère mais celle-ci est accompagnée d'une action dépressive sur le cœur.

Par contre, ce végétal peut parfaitement être utilisé comme purgatif, à la condition d'employer les feuilles, de les stabiliser dès leur récolte, et de les épuiser avec de l'alcool à 70°.

BIBLIOGRAPHIE

1. — ROUY (G.) et FOUCAUD (A.). — *Flore de France*. Deyrolle, libraire. Paris, 1913.
2. — LORET (H.) et BARRANDON (A.). — *Flore de Montpellier*. Masson, éditeur. Paris, 1886.
3. — BRAUN-BLANQUET (J.). — La chênaie d'yeuse méditerranéenne (*Quercus ilex*). *S. I. G. M. A.*, com. N° 45, Montpellier, 1936.
4. — BHARUCHA (F. R.). — Étude Écologique et Phytosociologique de l'Association à *Brachypodium ramosum* et *Phlomis lychnitis* des Garrigues Languedociennes. *Beith. Bot. centralhl. S. I. G. M. A.*, com N° 18. Montpellier, 1933.
5. — MATHIEU (A.). — *Flore forestière*. Baillière et fils, Paris, 1897.
6. — LEMÉRY (N.). — *Traité universel des drogues simples, mises en ordre alphabétique*. Laurent d'Houry, édit., 1732.
7. — GRES (L.). — Contribution à l'étude anatomique et microchimique des Rhamnacées. *Th. Doct. Univ. Pharm.*, Paris, 1901.
8. — CORTESI (F.). — Revista italiana Essenze et Profumi. Plantes médicinales et aromatiques de la Sardaigne. N° 9, p. 257—262, septembre 1931.
9. — BRAUN-BLANQUET (J.) und WALTER (H.). — Sur Ökologie der Mediterranpflanzen, *S. I. G. M. A.*, comm. N° 8, Montpellier, 1931.
10. — GIROUX (J.). — Recherches biologiques sur les Ericacées languedociennes. *Th. Doct. ès sc.*, Montpellier, 1936.
11. — WALTER (H.). — Die Hydratur der Pflanze und ihre physiologische Bedeutung. Iéna, 1931.

12. — LAPICQUE (L.). — Sur la pression osmotique des algues marines. *C. R. Soc. biol.*, 85, p. 295 (1921).
13. — MONNIER-DUMONT (M^{me}). — Étude de la concentration des liquides cellulaires végétaux. Variations saisonnières de cette concentration. *Th. Doct. ès sc.*, Paris, 1932.
14. — BORNTAEGER (H.). — *Zeitschrift analytischer Chem., Journal analytique de la firme Borntraeger*, 1880.
15. — DÆLS (E.). — Contribution à l'étude des glucosides dérivés des oxyméthylantraquinones; une méthode permettant leur détermination quantitative. *Bull. Ac. Belg.*, 12^e s., 15, p. 350; *J. P. C.*, 7^e s., 8, p. 216, 1913.
— Sur le dosage des oxyméthylantraquinones, *J. Belg.*, 1, p. 200; *J. P. C.*, 7^e s., 10, p. 231, 1919.
16. — ASTRUC (A.) et GIROUX (J.). — Étude critique des méthodes chimiques de dosage des purgatifs anthraquinoniques. *Com. Soc. Pharm.*, Montpellier, 27 janvier 1943.
17. — MAURIN (É.). — Richesses et variations saisonnières des dérivés anthracéniques chez certains *Rhamnus*. *B. S. P.*, 31, 1924.
18. — PERROT (Ém.) et GORIS (A.). — Stérilisation des plantes médicinales dans ses rapports avec leur activité thérapeutique. *B. S. P.*, 16, 1909.
19. — BÉRANGER (J.). — Contribution à l'étude de la lixiviation et application à la teinture d'aconit. *Th. Doct. Univ. Pharm.*, Montpellier, 1939.
20. — DOMERGUE (A.). — Les teintures alcooliques de la pharmacopée française. *Th. Dipl. Pharm. sup.*, Paris, 1893.
21. — VIGNOLI (L.). — Étude pharmacologique de l'extrait fluide d'hydrastis. *Th. dipl. Pharm. sup.*, Marseille, 1941.
22. — BRIDEL (M.) et CHARRAUX (C.). — Le produit fermentaire extrait des graines de divers *Rhamnus* ou *Rhamno*-diastases. *C. R. Ac. Sc.*, 181, N^o 23, p. 925 (1925).
23. — ASTRUC (A.) et GIROUX (J.). — Recherches pharmacologiques sur quelques préparations de *Cascara*. *Com. Soc. Pharm.*, Montpellier, 11 juillet 1942.
24. — MAGNUS (R.). — Versuche und Ueberlebendendarm der Säugetiere. *Arch. ges. Physiol.*, 192, pp. 123—349. *Pflügers Arch. J. der Phys.*, 102, p. 155 (1904).

25. — BARRAU (S.). — Contribution expérimentale à la teinture d'Ipéca. *Th. Doct. Univ. Pharm.*, Montpellier, 1940.
26. — VIGO (J.). — Contribution à l'étude des méthodes de dosage des purgatifs anthraquinoniques. *Th. Doct. Univ. Pharm.*, Montpellier, 1943.
27. — VERNON (A.). — Recherches pharmacologiques sur les préparations de Cascara. *Th. Doct. Univ. Pharm.*, Montpellier, 1942.
28. — ROCICCIOLI (C.). — Travail en préparation.
29. — DR BUNDY. — In CABANNES : Etude de quelques espèces du genre *Rhamnus*. *Th. Doct. Univ. Pharm.*, Montpellier, 1896.
30. — ROMANS (H.). — Nouveaux remèdes. *Arch. Ital. de Biol.*, **30** p. 441 (1912).
31. — MAGNUS (R.). — *Pflügers Arch. d. ger. Physiol.*, **22**, p. 261 (1809).

TABLE DES MATIERES

Avant-propos	II
Introduction	13

PREMIERE PARTIE

Recherches biologiques

CHAPITRE PREMIER

Notions générales sur le <i>Rhamnus Alaternus</i> L.	17
Synonymie	17
Localisation géographique	18
Description morphologique	18
Usages	20

CHAPITRE DEUXIÈME

Variations au cours de l'année de la pression osmotique des feuilles et de la substance sèche	21
--	----

CHAPITRE TROISIÈME

Variations de la teneur en oxyméthylanthraquinones	27
Suivant l'organe	27
Suivant la saison	29
Suivant le terrain	30

DEUXIÈME PARTIE
Recherches pharmacologiques

CHAPITRE PREMIER

Obtention de la forme galénique	33
I. — Choix de l'organe	33
II. — Choix et préparation de la forme galénique....	35
Technique	36

CHAPITRE DEUXIÈME

Recherches physico-chimiques	39
I. — Caractères et essais des extraits fluides.....	39
1 ^o Extraits fluides de feuilles	39
a) Séchées à l'ombre	39
b) Stabilisées	39
2 ^o Extraits fluides d'écorces	40
a) Séchées à l'ombre	40
b) Stabilisées	40
II. — Constantes physico-chimiques des extraits fluides	40
1 ^o Poids spécifique	41
2 ^o Extrait sec	42
3 ^o Cendres	42
4 ^o Indice d'eau	43
5 ^o Matières précipitables par l'eau distillée	44
6 ^o Matières précipitables par l'alcool à 95°	45
III. — Dosage du calcium et du potassium	46
1 ^o Dosage du calcium	46
2 ^o Dosage du potassium	47
IV. — Dosage des oxyméthylanthraquinones	48

CHAPITRE TROISIÈME

Recherches pharmacodynamiques. Action sur la circulation	55
I. — Action de l'alcool	55
a) Alcool à 50°	56
b) Alcool à 70°	56

II. — Action des extraits fluides de feuilles.....	57
Extraits de feuilles non stabilisées	57
a) Extrait, alcool 50°	57
b) Extrait, alcool 70°	58
Extraits de feuilles stabilisées	59
a) Extrait, alcool 50°	59
b) Extrait, alcool 70°	60
III. — Action des extraits fluides d'écorces.....	61
Extraits d'écorces non stabilisées	62
a) Extrait, alcool 50°	62
b) Extrait, alcool 70°	62
Extraits d'écorces stabilisées	63
a) Extrait, alcool 50°	63
b) Extrait, alcool 70°	63
Essai d'interprétation du mécanisme d'action.....	64

CHAPITRE QUATRIÈME

Recherches pharmacodynamiques. Action sur l'intestin ..	67
I. — Action sur l'intestin isolé de lapin	67
Résultats :	
1° Action de la frangula-émودية	68
2° Action des extraits fluides de feuilles	69
Extraits de feuilles non stabilisées	69
a) Extrait, alcool 50°	69
b) Extrait, alcool 70°	69
Extraits de feuilles stabilisées	70
a) Extrait, alcool 50°	70
b) Extrait, alcool 70°	70
3° Action des extraits fluides d'écorces	71
Extraits d'écorces non stabilisées	71
a) Extrait, alcool 50°	71
b) Extrait, alcool 70°	71
Extrait d'écorces stabilisées	72
a) Extrait, alcool 50°	72
b) Extrait, alcool 70°	72
II. — Action sur l'intestin de chien « in situ »	74

CHAPITRE CINQUIÈME

Recherches pharmacodynamiques. Action purgative	75
Résultats :	
I. — Action purgative sur le rat blanc	75
1 ^o Action des extraits fluides de feuilles	76
2 ^o Action des extraits fluides d'écorces	78
II. — Action purgative chez l'homme	79
1 ^o Action des extraits fluides de feuilles	80
2 ^o Action des extraits fluides d'écorces	86
Lieu et mécanisme d'action.....	89
Conclusions	91
Bibliographie	95

En ma qualité de censeur de tour,
j'ai lu la thèse ayant pour titre:

«*Recherches biologiques et Pharmaco-*
logiques sur Rhamnus Alaternus
par M. Marcel HOARAU

Je pense que la Faculté peut en permettre l'impression.

Montpellier, le 7 juin 1943

Le Professeur,
A. ASTRUC

VU :

Montpellier, le 7 juin 1943

Le Doyen,
A. ASTRUC

VU ET PERMIS D'IMPRIMER :

Montpellier, le 9 juin 1943

Le Recteur,
J. SARRAILH

